

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал

Новые международные  
рекомендации  
по диагностике  
и лечению подагры

Профилактика сердечно-  
сосудистых осложнений

Артериальная  
гипертензия у подростков

Современные аспекты  
фармакотерапии ИБС

Новости с конгресса  
Европейского общества  
кардиологов

Комплексное  
лечение острого  
коронарного синдрома



№1 (47), 2015

Кардиология  
Ревматология

# Кораксан® 15 МГ

В СУТКИ

7,5

утром и

7,5

вечером



## 2 ПОКАЗАНИЯ ИБС и ХСН

Пациентам с ХСН и сохраненным синусовым ритмом, ЧСС > 75 уд/мин

Пациентам с недостаточным контролем стенокардии на фоне приема бета-блокатора



Международное непатентованное название: Изабидин  
Лекарственная форма: Таблетки, покрытые оболочкой 5 мг и 7,5 мг

Показания к применению

• лечение артериальной и тахикардической стенокардии у пациентов, страдающих коронарной болезнью сердца, с нормальным синусовым ритмом

• при непереносимости или противопоказании к бета-блокаторам

• в комбинации с бета-блокаторами у пациентов с недостаточным контролем в состоянии стабильной дозы бета-блокатора

• лечение артериальной сердечной недостаточности II-IV степени по классификации НТН/НЦС-Фоскорил у пациентов с систолической дисфункцией, у пациентов с синусовым ритмом, с клинически стабильной артериальной сердечной недостаточностью ИМСС < 75 уд/мин, в сочетании со стандартной терапией, включая бета-блокаторы, и также при непереносимости или при противопоказании бета-блокаторов.

Способ применения и дозы

Лечение артериальной стабильной стенокардии

Начальная рекомендуемая доза составляет 5 мг 2 раза в день. После 3-4 недель лечения доза может быть увеличена до 7,5 мг 2 раза в день, в зависимости от терапевтической реакции.

Таблетки следует принимать, глотая целиком 2 раза в день – утром и вечером во время еды.

Если во время лечения ИБС не происходит 50-удлинки в состоянии покоя или у пациента наблюдаются симптомы, связанные с бета-кардией (слабость, головокружение, усталость, головная боль), доза должна быть откорректирована в сторону уменьшения, вплоть до 2,5 мг 2 раза в день.

Побочные действия

Частые побочные эффекты (фарофены), как правило, возникающие в первом 2-месяце лечения, после чего могут возникнуть вновь. Фарофены преобладают в период лечения (в большинстве случаев < 77,5%) или по окончании.

Частые

• Головокружение, особенно в первые 2-3 месяца лечения, атаксия/треморная походка/шатание, внутреннее дрожание/слабость, нарушение зрения/звон в ушах/интермиттентное зрительное давление, головная боль/головокружение, запор/линейное расстройство/бронхит/одышка.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или к одному из вспомогательных веществ, ЧСС в состоянии покоя до начала лечения ниже 60 уд/мин, кардиальный или острый инфаркт миокарда, тяжелая гипотензия (< 90/50 мм рт.ст.) тяжелая сердечная недостаточность, беременность и период лактации, детский и подростковый возраст до 18 лет.

**Лекарственные взаимодействия**

• усиливает действие изабидина, калиевых диуретиков, блокаторов кальциевых каналов, ибупрофена, мандрагора, ингибиторов ангиотензиновых конвертазы, сердечных гликозидов, вальпроевой кислоты, цитостатиков, лантанов, оксидов, антиагрегантов, диуретиков, транквилизаторов, седативных средств, ингибиторов АПФ, диуретиков.

• не взаимодействует с триазолами/бензодиазепинами/ингибиторами АТФ/диуретиками.

Условия отпуска: По рецепту.

Производитель

Sanofi Laboratories Sineux Industrie (De Laboratoire Sineux Industrie), Франция

Представительство Sanofi Laboratories Sineux в РФ

105050, г. Москва, пр. Давыда 3/10, Бизнес-центр, 3 этаж

Тел: (777) 398 76 83/398 57 11 | Факс: (777) 398 76 87

Разрешение № 4135 от 30.07.2018

PK-PC-SN-009575, PK-PC-SN-009578, 10.04.2012

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!



# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 1 (47), 2015

Кардиология. Ревматология

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)  
Джусупов А.К. (Алматы)  
Дущанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изагуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузаков М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаева Г.С. (Алматы)  
Козлова И.Ю. (Астана)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Нургушаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тогизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:  
Карманова Нұртолқын

Журналисты:  
Тленчиева Нағима, 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. Сагпаева, 30а/3

## Уважаемые коллеги!



Очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» посвящен актуальным разделам медицины – Кардиологии и Ревматологии. Современные реалии в значительной мере способствуют тому, что образ жизни подрастающего поколения становится все более инертным, отчего сердечно-сосудистые заболевания значительно помолодели. Продолжающийся рост заболеваемости и поражение людей все более молодого возраста становятся важнейшей медико-социальной проблемой как мирового, так и отечественного здравоохранения.

В современной медицине подходы в диагностике и лечении сердечно-сосудистых

заболеваний регулярно пересматриваются в связи с появлением новых данных.

Об этом свидетельствуют материалы Конгресса Европейского общества кардиологов (ЕОК), который прошел в 2014 году в Барселоне (Испания). В центральной теме конгресса «Инновации и сердце» нашли отражение прогресс в научных изысканиях, клинической практике и медицинских технологиях.

Много полезного узнали практикующие врачи на семинаре-тренинге «Современные подходы в лечении пациентов с ИБС: от рекомендаций к практике». Отчет с этого семинара представлен на страницах нашего журнала.

Также своим опытом поделился д.м.н., профессор Г.П. Арутюнов, проведя мастер-класс «Современные возможности лечения ИБС в реальной клинической практике. Как повысить эффективность терапии?».

Для практикующих врачей представлена разнообразная подборка статей по лечению ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, острого коронарного синдрома, хронической сердечной недостаточности, а также ревматических заболеваний.

Желаем вам, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Новости с конгресса Европейского общества кардиологов 2014 г. <i>Руда М.М., Карпов Ю.А.</i> .....	6
Современные подходы в лечении пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца.....	12
Первый биосимиляр Инфликсимаба-Фламмегис одобрен в Казахстане .....	15
Сердечно-сосудистые заболевания – проблема номер один современной России .....	24

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры. <i>Елисеев М.С.</i> .....	30
--	----

## ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Современные аспекты фармакотерапии ИБС .....	35
Эффективность и безопасность применения Милдроната НЕО у пациентов ишемической болезнью сердца (ИБС) с дополнительными факторами риска. <i>Дзерве В.Я., Пахомова-Страутиня Е.В.</i> .....	41

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Тиотриазолин в комплексном лечении острого коронарного синдрома. <i>Магзумов Г.К., Бидайбаева Г.Б., Канкулова Ш.А., Шипицина Е.С.</i> .....	52
Нарушение ритма сердца: трепетание предсердий у новорожденного. Случай из практики. <i>Клименко Т.М., Карапетян О.Ю., Закревский А.Н., Сердцева Е.А., Каратай О.С., Солошенко И.В., Мельничук О.П.</i> .....	56
Возможность коррекции электролитных и вегетативных нарушений у больных пролапсом митрального клапана. <i>Лазюк Д.Г., Гайдук В.Н., Пашкевич С.Ф., Чайковский В.В., Крушевская Т.В., Петровская М.Е., Денисевич Т.Л., Карпова И.С., Гуль Л.М.</i> .....	59

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

Артериальная гипертензия у подростков: факторы стабилизации и прогрессирования. <i>Корнев Н.М., Богмат Л.Ф., Носова Е.М., Яковлева И.М., Никонова В.В., Бессонова И.Н.</i> .....	63
ИАПФ в лечении АГ с сопутствующей патологией: фокус на Престариум® .....	68

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Одностороннее поражение легких при системной склеродермии (описание случая). <i>Алекперов Р.Т., Черемухина Е.О., Ананьева Л.П., Конева О.А., Лесняк В.Н.</i> .....	72
--	----

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений и безопасность длительного применения ацетилсалициловой кислоты. <i>Джунусбекова Г.А., Тундыбаева М.К., Ибакова Ж.О.</i> .....	78
Гипомагниемия как предиктор декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2-го типа. <i>Беловол А.Н., Крапивко С.А., Кравчун П.П.</i> .....	83

## ОБЗОРЫ

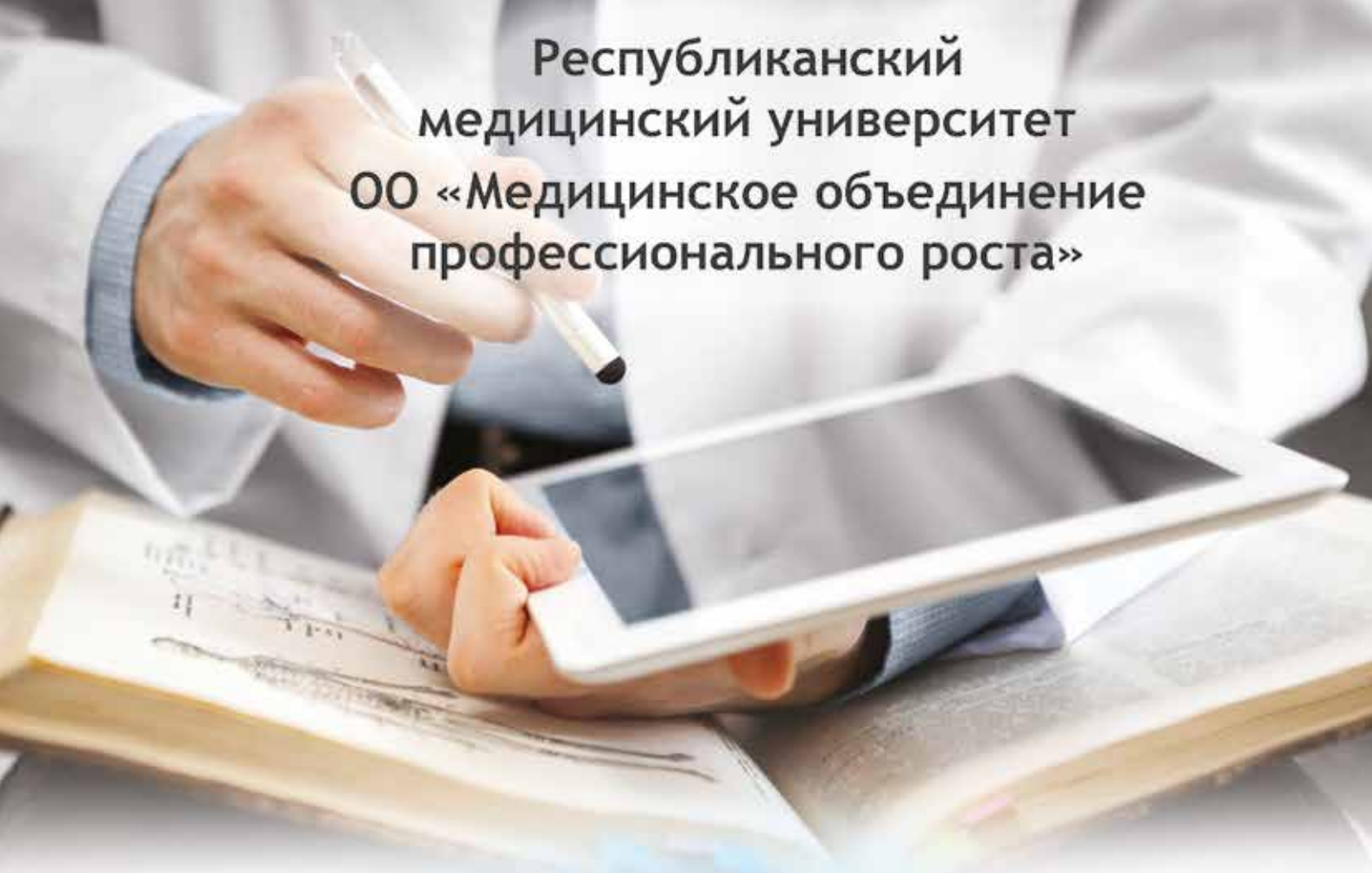
Новые пероральные антикоагулянты для пациентов с фибрилляцией предсердий. <i>Сердечная Е.В., Татарский Б.А.</i> .....	89
Диклофенак в лечении болевых синдромов. <i>Данилов А.Б.</i> .....	97
Профилактика мозгового инсульта у пациентов с артериальной гипертензией. <i>Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П.</i> .....	105

## КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ: АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Рациональное применение антибиотиков в ревматологии: избранные аспекты. <i>Белов Б.С., Шубин С.В., Ананьева Л.П.</i> .....	110
--	-----

<b>НОВОСТИ</b> .....	118
----------------------	-----





Республиканский  
медицинский университет  
ОО «Медицинское объединение  
профессионального роста»

**Дистанционное обучение  
врачей в Казахстане на сайте**

**[www.med-obuch.kz](http://www.med-obuch.kz)**

**ВАМ НЕОБХОДИМО  
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

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



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY

ESC CONGRESS  
BARCELONA 2014



## Новости с конгресса Европейского общества кардиологов 2014 г.

Руда М.М., Карпов Ю.А.

Конгресс Европейского общества кардиологов (ЕОК) в течение многих лет остается одним из самых посещаемых научных кардиологических мероприятий. В этом году в Барселоне (Испания) были представлены 5 новых практических рекомендаций, озвучены результаты 27 клинических испытаний, 12 фундаментальных научных, 19 регистрационных исследований, 15 дополнений к проведенным ранее клиническим исследованиям, опубликовано 4597 абстрактов. Центральной стала тема «Инновации и сердце», отражающая прогресс в научных изысканиях, клинической практике и медицинских технологиях. Немаловажным является и тот факт, что импакт-фактор *European Heart Journal* за последние годы значительно вырос. Так, в 2008 г. он составлял 8,9, тогда как в настоящее время – уже 14,6. Многие из того, что произошло за этот год в кардиологии, чем запомнился последний конгресс и с чем, безусловно, стоило бы ознакомиться, можно найти на сайте Европейского общества кардиологов (<http://www.escardio.org>), а также непосредственно в разделе Конгресса: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2014>. Тем не менее, мы бы хотели остановиться на тех аспектах, которые представляются нам наиболее интересными и значимыми. В 2014 г. был завершён ряд исследований, результаты которых мы, скорее всего, будем использовать в ближайшем будущем или которые, по меньшей мере, стоит обсудить.

### Ишемическая болезнь сердца Исследование SIGNIFY

Ранее проведенные исследования давали основания предполагать, что ивабрадин может улучшать прогноз у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и ЧСС 70 уд./мин. и более. В исследовании SIGNIFY комбинированной первичной конечной точкой были смерть от любых сердечно-сосудистых при-

чин или нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) [представлено ESC Congress 2014, 31.08.; N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. P. 1091–1099]. В 1139 центрах 51 страны мира были включены 19 102 пациента с ЧСС  $\geq 70$  уд./мин., которые были рандомизированы на тех, кто принимал ивабрадин (n=9550) в дозе до 10 мг 2 р./сут., и тех, кто получал плацебо (n=9552).

Результаты исследования SIGNIFY (рис. 1) свидетельствуют

о том, что ожидания, связанные с предполагаемым влиянием ивабрадина на прогноз у больных стабильной ИБС без клинических проявлений сердечной недостаточности и нормальной фракцией выброса левого желудочка, не оправдались. Не получено достоверных различий по числу первичных конечных точек между группами ивабрадина и плацебо (6,8% vs 6,4%; HR=1,08, p=0,2) при среднем сроке наблюдения около 28 мес. Препарат не повлиял на



исходы у больных со стабильной ИБС без ХСН при добавлении к стандартной терапии. А в подгруппе больных с наличием стенокардии (ФК $\geq$ II по Канадской классификации) отмечалось увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых причин и нефатального ИМ. Кроме того, у больных, принимавших ивабрадин в дозе 20 мг/сут., достоверно чаще имела место брадикардия, а у тех пациентов, которые получали его в комбинации с верапамилом, было отмечено ухудшение течения ИБС. Таким образом, по-прежнему ивабрадин рекомендуется для лечения стенокардии при наличии противопоказаний к  $\beta$ -блокаторам или вместе с ними – при недостаточной эффективности последних, а также больным с ХСН (с ФВ ЛЖ $<$ 35%) при ЧСС  $>$ 70 уд./мин., несмотря на применение  $\beta$ -блокаторов в дозе 15 мг/сут.

### Исследование PRESTIGE

Переходя от медикаментозного лечения ИБС к инвазивным методам, хочется упомянуть слова проф. А. Kastrati (Германия), сказанные во время дискуссии о наиболее подходящих лечебных стратегиях при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ): «По-видимому, повышенный риск поздних тромбозов стентов с лекарственным покрытием – некая плата за значимое снижение частоты рестенозов».

В настоящее время проф. А. Kastrati и его коллеги проводят исследование PRESTIGE (PREvention of late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European effort) [представлено ESC Congress 2014, 31.08., Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. P. 2128–2129], в котором изучаются механизмы, приводящие к поздним (между 30 днем и 1 годом) и очень поздним (более 1 года) тромбозам стентов. Этот проект включает в себя фундаментальные исследования для изучения молекулярных и клеточных механизмов, приводящих к тромбозу стента, биоинженерные подходы для оценки новых внутрисосудистых визуализирующих методик и ряд клиниче-

Ивабрадин, n=654 (3,03% PY)

Плацебо, n=611 (2,82% PY)

HR=1,08 [95% ДИ 0,96–1,20], p=0,20

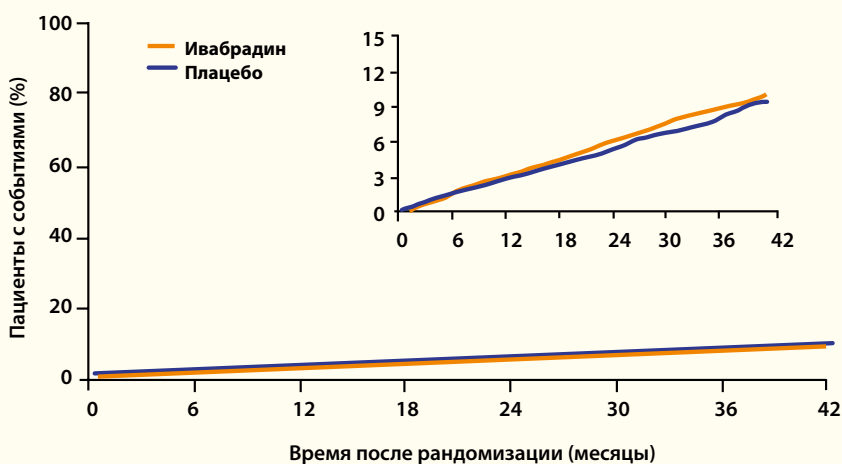


Рисунок 1. Результаты исследования SIGNIFY

ских аспектов, объясняющих риски возникновения тромбоза стента. Разносторонность подходов и большее, чем в других подобных исследованиях, число наблюдений, надеются авторы, позволят прояснить данные вопросы.

### Исследование BIOSCIENCE

Несмотря на заметный прогресс в изучении эффективности и безопасности применения биорастворимых стентов, остается еще ряд вопросов, на которые пытаются ответить проводимые исследования. Так, в период с февраля 2012 по май 2013 г. в 9 госпиталях Швейцарии в исследование BIOSCIENCE были включены 2119 больных со стабильной ИБС или острым коронарным синдромом (ОКС) [представлено ESC Congress 2014, 01.09.; The Lancet. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61038-2]. Они были рандомизированы в 2 группы: группу первого в мире гибридного стента (сиролимус-покрытого и одновременно имеющего ультратонкий (60 мкм) каркас из биорастворимого полимера, который должен полностью раствориться через 2 года после имплантации) Orsiro (n=1063) и группу эверолимус-покрытого стента, имеющего тонкий (81 мкм) каркас из прочного полимера Xience Prime/Xpedition (n=1056). Обе группы больных в

течение 12 мес. получали двойную антиагрегантную терапию.

Через 12 мес. наблюдения между двумя указанными группами не было найдено различий по числу комбинированных первичных конечных точек (сердечная смерть; ИМ, обусловленный поражением артерии, ранее подвергшейся стентированию; необходимость в повторной реваскуляризации) и любых из этих нежелательных событий в отдельности. Таким образом, Orsiro ни в чем не уступал Xience Prime/Xpedition. При этом было выявлено одно его преимущество: в подгруппе больных с ИМ с подъемом сегмента ST (которые составляли 20% от всех пациентов, включенных в исследование) у тех больных, кому был имплантирован биорастворимый стент, отмечалось меньшее число первичных конечных точек, чем у тех, которым стентирование проводилось с использованием стента из прочного полимера (3,3% vs 8,7%, p=0,024). Различия, найденные в указанных подгруппах, требуют проведения дальнейших исследований.

### Дислипидемии Программа исследований ODYSSEY

Что касается нового в плане липидснижающей терапии, следует остановиться на программе иссле-

Таблица 1. Ингибиторы PCSK9 у пациентов с ГeCGXC и высоким риском С-С осложнений, не достигших целевого уровня ХС-ЛПНП на максимально переносимых дозах статинов

Исследование	Пациенты, группы сравнения	Динамика ХС-ЛПНП, %	ХС-ЛПНП. достижение цели, ммоль/л
ODYSSEY long term	1553. ГeCGXC; А. 150 мг/2 нед. 788; ГeCGXC; П.	↓61,0 ↑0,8	79% (<1,8) –
ODYSSEY FHI	314; ГeCGXC; А. 75 мг/2 нед. 157; ГeCGXC; П.	↓48 ↑9	70% (<2,5) –
ODYSSEY FHII	167; ГeCGXC; А. 75 мг/2 нед. 83; ГeCGXC; П.	↓48,7 ↓2,8	80% (<2,5) –
ODYSSEY Combo II	479; высокий риск; А. 75 мг 241; высокий риск; Э. 10 мг	↓50,6 ↓20,7	77%(<1,8) 45%(<1,8)

ГeCGXC – гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии; С-С – сердечно-сосудистые; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; А. – алирокумаб (подкожное введение); П. – плацебо; Э. – эзетимиб. Длительность терапии 24–52 нед.

\*Программа исследований ODYSSEY.

дований ODYSSEY (табл. 1) [представлено ESC Congress 2014, 31.08.; Cardiovasc. Drugs Ther. 2014. Vol. 28. P. 281–289; Colhoun et al. BMC Cardiovasc. Disorders. 2014. Vol. 14. P. 121].

Алирокумаб является человеческим моноклональным антителом и относится к новому классу холестеринснижающих препаратов, известному как PCSK9-ингибиторы (ингибиторы протеин-конвертазы субтилизина/кексина типа 9). В исследовании ODYSSEY пациенты с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГeCGXC) или высоким сердечно-сосудистым риском, обусловленным другими факторами, максимально нечувствительные к статинам и другой липидоснижающей терапии, были рандомизированы в 2 группы: тех, кто получал 150 мг алирокумаба каждые 2 нед. (n=1553), и получавших плацебо (n=788). Результаты 24-недельного наблюдения показали снижение уровня ХС-ЛПНП на 61% у больных в группе алирокумаба. В противоположность этому, у больных в группе плацебо отмечалось даже небольшое его повышение – на 0,8% (p<0,0001). Более того, 79% больных, получавших алирокумаб, достигли целевого уровня ХС-ЛПНП (<1,8 ммоль/л, или 70 мг/дл), тогда как в группе плацебо их было всего 8%. Post-hoc анализ показал, что у тех больных, кто получал алирокумаб, относи-

тельный риск сердечно-сосудистых событий (таких как коронарная смерть, нефатальный ИМ, фатальный и нефатальный ишемический инсульт и нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации) был снижен на 54% (HR=0,46, p<0,01).

Исследования ODYSSEY-FH I и FH II оценивали эффект алирокумаба, назначенного тем больным с ГeCGXC, у которых уровень ХС-ЛПНП с помощью статинов и других липидоснижающих средств контролировался неадекватно. М. Farnier из Франции, представивший результаты этих двух исследований, сообщил, что в реальной жизни около 80% больных с ГeCGXC не достигают уровня ХС-ЛПНП 2,5 ммоль/л. Результаты 24-недельного наблюдения в FH I и FH II показали, что в первом из этих исследований уровень ХС-ЛПНП за обозначенный период снизился на 48,8% в группе алирокумаба и повысился на 9,1% – в группе плацебо (p<0,0001). Во втором исследовании у больных, получавших алирокумаб, снижение уровня ХС-ЛПНП составило также 48,7%, получавших плацебо – 2,8% (p<0,0001).

Исследование ODYSSEY COMBO II было посвящено оценке эффективности нового препарата у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, у которых, несмотря на прием максимально переносимых доз

статинов, не удалось достичь целевых уровней ХС-ЛПНП. Обнаружилось, что около 60% больных после ОКС не достигают предлагаемых международными рекомендациями целевых значений ХС-ЛПНП менее 1,8 ммоль/л. В этом исследовании пациенты с высоким риском были рандомизированы в соотношении 2:1 – алирокумаб 75 мг (n=479) или эзетимиб 10 мг (n=241) в сутки. К 24-й нед. уровень ХС-ЛПНП в первой группе оказался снижен на 50,6%, тогда как во второй – лишь на 20,7% (p<0,0001). К тому же, 77% больных из группы алирокумаба достигли при этом целевого значения ХС-ЛПНП, тогда как только у 45% больных из группы эзетимиба удалось добиться тех же результатов.

Анализ долгосрочного исследования (ODYSSEY LONG TERM) показал, что изучавшееся в нем липидо-снижающее средство алирокумаб снижает частоту серьезных сердечно-сосудистых событий как при ГeCGXC, так и у больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Три исследования, дополнившие результаты ODYSSEY, продемонстрировали, что алирокумаб эффективно снижает уровень ХС-ЛПНП в обеих указанных выше группах больных.

Результаты программы ODYSSEY свидетельствуют в пользу того, что PCSK9-ингибиторы осуществили в лечении гиперхолестеринемии прорыв, сравнимый с



тем, который совершили статины в исследовании 4S в 1994 г.

### Хроническая сердечная недостаточность. Исследование PARADIGM-HF

Одной из главных новостей на конгрессе EOC стали результаты исследования PARADIGM-HF [представлено ESC Congress 2014, 31.08.; N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. P. 993–1004]. Экспериментальный препарат LCZ696, представляющий собой комбинацию блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана и ингибитора неприлизина (ARNI) сакубитрила, оказался на 20% эффективнее в плане снижения смертности от сердечно-сосудистых причин у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), чем ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприл. Он более значительно снижал число смертей и частоту госпитализаций при ХСН, отличался лучшей переносимостью, чем эналаприл.

Исследование проводилось в 985 центрах 47 стран мира в период с декабря 2009 по январь 2013 г. Всего в исследование были включены 8442 пациента с II, III или IV функциональным классом недостаточности кровообращения (НК) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ ≤ 40%). Больные 2 р./сут. получали либо по 200 мг LCZ696, либо по 10 мг эналаприла в дополнение к остальной рекомендованной терапии.

Первичной конечной точкой в описываемом исследовании была смертность от сердечно-сосудистых причин или частота госпитализаций, обусловленных прогрессированием явлений НК (рис. 2). Дизайн исследования также позволял определить различия в количестве смертей от различных сердечно-сосудистых причин. Изначально, при планировании протокола, 15% разница в смертности между LCZ696 и эналаприлом была определена как клинически значимая. Но когда выяснилось, что этот экспериментальный препарат

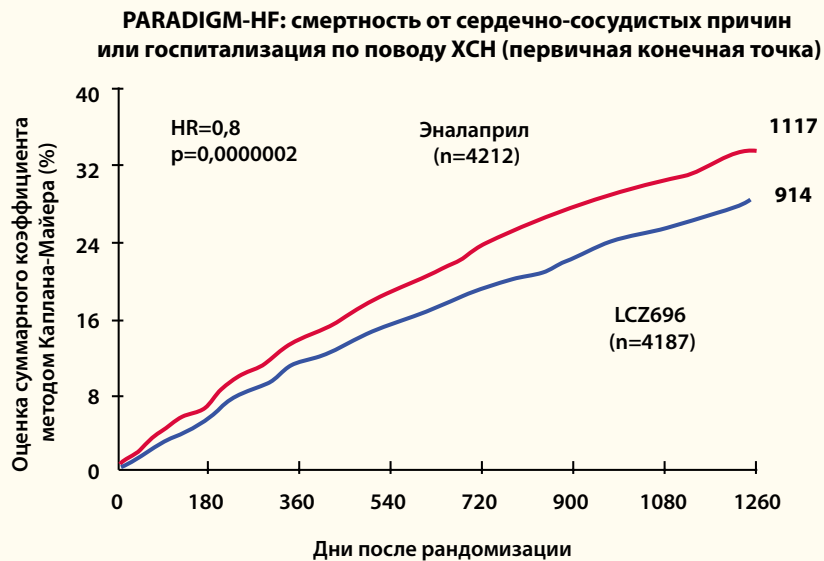


Рисунок 2. Результаты исследования PARADIGM-HF

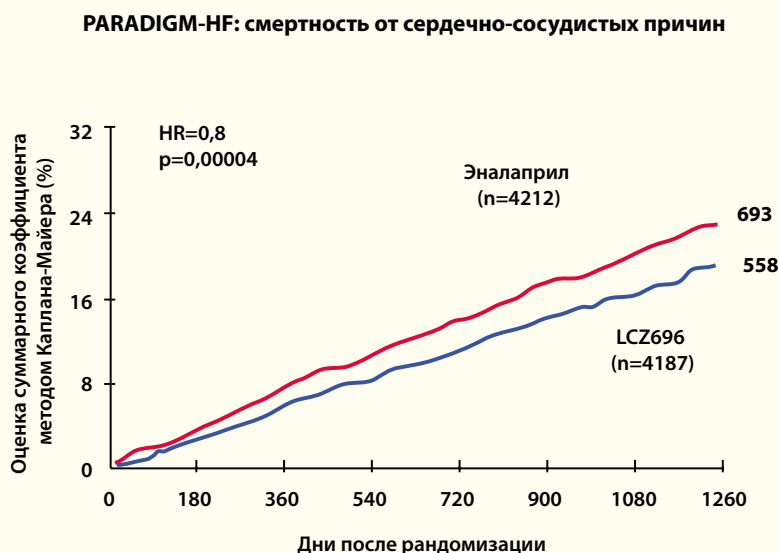


Рисунок 3. Снижение смертности от сердечно-сосудистых причин

на 20% снижает смертность от сердечно-сосудистых причин (HR=0,8,  $p<0,00004$ ) (рис. 3), так же, как и риск возникновения первичной конечной точки – на 20% (HR=0,8,  $p<0,0000002$ ), исследование было прекращено досрочно.

Исходы по вторичным точкам тоже были достоверно лучше, как и снижение смертности от всех причин (17% vs 19,8%, R-0,84,  $p<0,001$ ) и переносимость препарата, оцениваемая по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией.

Таким образом, новый комбинированный препарат, по видимому, окажется одним из наиболее эффективных средств в лечении ХСН.

### Исследование CONFIRM

Согласно данным исследования ferric Carboxymalt Ose evaluation on perFormance in patients with Iron deficiency in combination with chronic Heart Failure (CONFIRM) [представлено ESC Congress 2014, 31.08.; Eur. Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ehu385], лечение ХСН у больных с наличием клинических симптомов НК и дефицитом железа путем внутривенного введения карбоксимальтозола железа приводит к расширению функциональных возможностей, уменьшению симптомов и улучшению качества жизни пациентов. Недавно было предложено рассматривать свойственный для

больных с ХСН дефицит железа как часто встречающееся сопутствующее заболевание (у ~50% больных), усугубляющее полиорганную недостаточность, снижающее качество жизни, повышающее смертность, причем все это – независимо от наличия или отсутствия анемии.

В исследование CONFIRM, проводившееся в 41 центре в 9 странах, включены 304 пациента. Они были рандомизированы для лечения карбоксимальтозатом железа или плацебо в течение 52 нед. В исследование включали пациентов с уровнем сывороточного железа менее 100 нг/мл. Если насыщение крови трансферрином оказывалось менее 20%, в таких случаях дефицитом железа считали его уровень в пределах от 100 до 300 нг/мл.

75% всех больных было достаточно двух инъекций препарата для коррекции и поддержания уровня сывороточного железа. Уже к 24-й нед. наблюдения пациенты, рандомизированные в группу активного лечения препаратом железа, при тесте 6-минутной ходьбы смогли пройти на 18 м больше. Функциональный класс НК по классификации NYHA уменьшился. У больных из группы плацебо к 24-й нед. дистанция, напротив, сократилась на 16 м. Всего 10 больных, получавших карбоксимальтозат железа, пришлось госпитализировать в связи с ухудшением сердечной недостаточности, тогда как в группе плацебо таких пациентов оказалось 32 (HR=0,39, p=0,009).

#### **Медикаментозное сопровождение при кардиоверсии у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии Исследование X-VerT**

Восстановление синусового ритма, показанное при наличии клинически выраженных симптомов, обусловленных наличием у больного фибрилляции предсердий (ФП), в отсутствие адекват-

ной антикоагулянтной терапии ассоциировано с высоким риском тромбэмболических осложнений (~5–7%). Использование варфарина и других антагонистов витамина К (АВК) в процессе подготовки и после кардиоверсии было ранее включено в международные клинические рекомендации. В настоящее время изучаются возможности применения в этой ситуации новых пероральных антикоагулянтов, что связано с наличием у АВК одного ощутимого недостатка – необходимости в длительном индивидуальном подборе дозы и постоянном дальнейшем контроле за уровнем МНО, который должен находиться в пределах целевых значений. Ривароксабан имеет в этом смысле определенные преимущества: при его приеме нет нужды в подобном лабораторном контроле, а эффект наступает через 2–4 ч. от момента приема.

В исследование X-VerT, проводившееся в 141 центре 16 стран, были включены 1504 пациента с запланированной электрической или фармакологической кардиоверсией по поводу ФП неклапанной этиологии. Участники протокола были рандомизированы либо в группу ривароксабана в дозе 20 мг/сут. однократно (n=1002), либо АВК (варфарин или другие) (n=502). Кроме того, они были подразделены на подгруппы ранних (1–5 дней от рандомизации) и поздних (21–25 дней от рандомизации) кардиоверсий. Некоторые больные из второй подгруппы не смогли пройти процедуру в оговоренный временной интервал по причине имевшихся трудностей с подбором дозы АВК и достижением терапевтических значений МНО (95 из 96 таких больных состояли в группе АВК). Оказалось, что у лиц, которым восстановление синусового ритма проводилось в ранние сроки, частота комбинированной первичной конечной точки (инсульта или ТИА, периферических эмболий, ИМ или смерти от сердечно-сосудистых причин) значимо не

отличалась и составила 0,71% в группе ривароксабана и 1,02% – в группе АВК. В подгруппе поздних кардиоверсий также не наблюдалось достоверных различий: 0,24 и 0,93% соответственно. При этом во второй подгруппе достоверно различались средние сроки от момента рандомизации до проведения кардиоверсии: у больных, получавших ривароксабан, он составил 22 дня, у тех, кто принимал АВК, – 30 дней (p<0,001). Клинически значимых различий по количеству нежелательных и серьезных неблагоприятных исходов не наблюдалось.

Таким образом, в исследовании X-VerT [представлено ESC Congress 2014, 02.09.; Eur. Heart J. doi: 10.1093/eurheartj/ehu367] новый пероральный антикоагулянт ривароксабан продемонстрировал себя как эффективную и безопасную альтернативу АВК при восстановлении синусового ритма у больных с ФП неклапанной этиологии.

#### **Новые клинические рекомендации Европейского общества кардиологов**

На конгрессе было представлено 5 новых рекомендаций ЕОК.

В рекомендациях по внесердечным хирургическим вмешательствам у кардиологических больных в основном говорится об оценке риска хирургических вмешательств, предоперационных рисков и оптимального послеоперационного ведения больных с кардиологической патологией и различными сопутствующими заболеваниями. Также уделяется особое внимание использованию β-блокаторов в комплексной подготовке к оперативным вмешательствам [Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. P. 2383–2431].

Одним из наиболее важных нововведений в рекомендациях по гипертрофической кардиомиопатии в этом году стал новый калькулятор риска, в котором используются простые клинические показатели для определения



5-летнего риска внезапной сердечной смерти у данного контингента больных. Также в них говорится о целесообразности скринингового генетического обследования и показаниях к хирургической коррекции гипертрофии межжелудочковой перегородки при наличии выраженной обструкции выносящего тракта ЛЖ [Eur. Heart J. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284].

В рекомендациях по острой тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) впервые советуют использовать новые пероральные антикоагулянты (дабигатран и эдоксабан) для ее лечения. Эти рекомендации представляют собой исчерпывающее руководство по диагностике и лечению ТЭЛА и должны помочь клиницистам более точно стратифицировать риски у пациентов с возможной ТЭЛА и, соответственно, своевременно назначать необходимое лечение [Eur. Heart J. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283].

Последние рекомендации по болезням аорты, опубликованные в 2001 г., были сфокусированы фактически только на диагностике и лечении диссекции аорты, в то время как рекомендации этого года охватывают проблему аневризм аорты, ее кальцинирования, врожденных заболеваний, приводящих к возникновению аневризм, воспалительных заболеваний (аортит) и опухолей аорты. Кроме того, в предыдущих рекомендациях речь в основном шла о проблемах грудной аорты, а настоящие рекомендации также включают в себя и заболевания брюшного ее отдела. Важно и то, что специальная комиссия по изучению данного вопроса разработала алгоритм действий при таком тяжелом состоянии, как острый аортальный синдром, что должно ускорить постановку диагноза и начало правильного лечения, а следовательно, и улучшать прогноз у этих больных [Eur. Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ehu281].

Руководство по реваскуляризации миокарда основано на системном анализе 100 исследований, в

Таблица 2. Показания к реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной стенокардией или «немой» ишемией

Выраженность поражения КА (анатомическая или функциональная)	Класс	Уровень
Для улучшения прогноза		
Поражение СЛКА >50%	I	A
Любой проксимальный стеноз ПНА >50%	I	A
2–3-сосудистое поражение со стенозами >50% с ФВ<40%	I	A
Большая зона ишемии (>10% левого желудочка)	I	B
Единственный оставшийся проходимым сосуд со стенозом >50%	I	C
Для устранения симптомов		
Любой коронарный стеноз >50% при лимитирующей стенокардии или ее эквивалентах, не отвечающих на терапию	I	A

Таблица 3. Выбор метода реваскуляризации миокарда у больных ИБС с коронарной анатомией, подходящей для обоих методов, и предполагаемой низкой хирургической смертностью

Рекомендации согласно выраженности поражения коронарных артерий	АКШ		ЧКВ	
	Класс	Уровень	Класс	Уровень
1–2-сосуд. пораж. без проксим. стеноза ПНА	IIb	C	I	C
1-сосуд. пораж. с проксим. стенозом ПНА	I	A	I	A
2-сосуд. пораж. с проксим. стенозом ПНА	I	B	I	C
Поражение СтЛКА с SYNTAX <22	I	B	I	B
Поражение СтЛКА с SYNTAX 23–32	I	B	IIa	B
Поражение СтЛКА с SYNTAX >32	I	v	III	B
3-сосуд. пораж. с SYNTAX <22	I	A	I	B
3-сосуд. пораж. с SYNTAX 23–32	I	A	III	B
3-сосуд. пораж. с SYNTAX >32	I	A	III	B

которых суммарно участвовали почти 100 тыс. (93 553) пациентов. Ключевым результатом указанного анализа оказалось то, что у больных со стабильной ИБС ЧКВ снижают риск смерти, ИМ и повторных реваскуляризации по сравнению с медикаментозным лечением. Реваскуляризирующие

процедуры с использованием любых стентов снижали риск повторных реваскуляризации, в то время как на выживаемость влияло только использование стентов с лекарственным покрытием, и никакие другие технологии (табл. 2, 3) [Eur. Heart J. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278]. ■

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», 23/2014.

# Современные подходы в лечении пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

19 февраля 2015 года в зале «Green Ballroom» Дома приемов г. Алматы состоялся семинар-тренинг «Современные подходы в лечении пациентов с ИБС» «От рекомендаций к практике», организованный фармацевтической компанией «Сервье». В мероприятии приняли участие 200 врачей-кардиологов, терапевтов, кардиохирургов, врачей общего профиля, а также сотрудники КазНМУ и курсанты КазМУНО.



В приветственной речи к участникам семинара директор РГП на ПХВ «НИИ кардиологии и внутренних болезней» МЗ и СР РК д.м.н., профессор С.Ф. Беркимбаев подчеркнул, что «Болезни системы кровообращения остаются главной причиной смертности во всем мире, в том числе и в Казахстане. Подходы в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний регулярно пересматриваются в связи с появлением новых данных. Проведение семинар-тренинга с приглашением ведущих российских ученых – профессора кафедры кардиологии факультета постдипломного образования МГМУ им. И.М. Сеченова Глезер Марии Генриховны и профессора Фомина Игоря Владимировича, зав. кафедрой внутренних болезней Нижегородской ГМА, это не только возможность познакомиться с новыми подходами в лечении ИБС, но и применить полученные знания в повседневной практике казахстанскими врачами».

О состоянии кардиологической службы в Казахстане, о мероприятиях по снижению смертности от заболеваний системы кровообращения, а также о перспективах ее развития рассказала д.м.н. Г.А. Джунусбекова – заместитель директора по кардиологии и последипломному образованию РГП на ПХВ «НИИ

кардиологии и внутренних болезней» МЗ и СР РК.

Гульнара Алдешевна проинформировала участников семинара, что в настоящее время проводится работа по дальнейшему совершенствованию кардиологической службы в рамках реализации Государственной программы развития здравоохранения «Саламатты Қазақстан» на 2011–2015 годы, в которой существенное внимание уделяется профилактике ССЗ, ранней диагностике и реабилитации кардиологических пациентов, внедрению международных стандартов и эффективных подходов к диспансерному наблюдению, формированию здорового образа жизни казахстанцев, качеству подготовки кадров здравоохранения. Ведущими казахстанскими специалистами разработано и издано Положение об организациях здравоохранения, оказывающих кардиологическую, интервенционную кардиологическую и кардиохирургическую помощь населению Республики Казахстан. В результате проводимых мероприятий смертность от болезней системы кровообращения снизилась с 407,3 на 100 тыс. населения в 2010 году до 162,5 на 100 тыс. населения в 2014 году. В то же время, лектор отметила, что имеется ряд нерешенных проблем в сфере оказания кардиологической помощи.



Далее Г.А. Джунусбекова ознакомила участников семинара с Концепцией кардиологической и терапевтической служб на 2016–2020 гг. Целью данной концепции является совершенствование кардиологической и терапевтической служб РК для обеспечения населения доступной, качественной медицинской помощью и снижения смертности от предотвратимых причин.

Затем слово было предоставлено профессору М.И. Глезер, которая рассказала участникам семинара о новых возможностях в лечении ИБС на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума и отметила что, качественная медицинская помощь невозможна без эффективных и безопасных лекарственных средств.

В своем докладе Мария Генриховна обратила внимание аудитории на обновленные методические рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению стабильной ишемической (коронарной) болезни сердца (ИБС), которые были опубликованы в сентябре 2013 г. В лечении больных стабильной ИБС существуют две основные цели: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и уменьшение симптомов.

Чтобы предотвратить сердечно-сосудистые осложнения и улучшить прогноз пациентов с ИБС необходимо назначение антикоагулянтов, статинов и АПФ (Престариум®).

Для уменьшения симптомов в качестве первой линии рекомендованы БАБ, БКК, к которым для усиления терапии могут быть добавлены ивабрадин, триметазидин (Предуктал® MR), никорандил. Для

купирования приступов используются короткодействующие нитраты. Критерием эффективной антиангинальной терапии является полное или почти полное устранение приступов стенокардии и перевод пациентов в I ФК. При этом важно добиться контроля АД ниже 140/90 мм рт.ст и ЧСС на уровне 60 ударов в минуту. Это дает возможность больному быть активным в повседневной жизни, не чувствовать дискомфорта в связи со многими ограничениями, предшествовавшими лечению.

*АД и ЧСС нормализованы, а боли остаются... Чем это объяснить?*

Мария Генриховна подчеркнула, что на сегодняшний день взгляды на механизмы развития ишемии миокарда изменились. Не только несоответствие между доставкой кислорода и потребностью тканей в нем обуславливают ишемию, но и энергетический дисбаланс в кардиомиоцитах, связанный со снижением выработки АТФ, играет важную роль в этом процессе. При уменьшении синтеза АТФ и недостатке кислорода увеличивается количество ишемических метаболитов (они стимулируют нервные окончания) и развивается ангинозная боль. Кроме того, дефицит энергии в кардиомиоците ведет к нарушению работы АТФ-зависимых ионных каналов, перегрузке ионами кальция, возникновению ацидоза, повреждению мембран свободными радикалами. Пациент при этом чувствует характерную для стенокардии боль. Таким образом, боль при ИБС связана непосредственно с изменениями, происходящими на уровне кардиомиоцита, возникшими вследствие энергетического дисбаланса.

Одним из путей устранения дефицита АТФ в миокарде является увеличение синтеза АТФ в кардиомиоците, что возможно только при применении триметазидина 35 мг 2 раза в день (Предуктал® MR). Триметазидин 35 мг напрямую действует на кардиомиоциты, стимулирует окисление глюкозы путем повышения активности фермента пируватдегидрогеназы, снижает окисление СЖК за счет ингибирования – 3-кетоацил СоА-тиолазы. Препарат увеличивает синтез АТФ на 33%, уменьшает внутриклеточный ацидоз и защищает кардиомиоциты от ишемии. Таким образом, триметазидин 35 мг – это патогенетическая терапия ИБС с доказанной эффективностью в лечении стабильной стенокардии.

Мета-анализ 18 плацебо-контролируемых исследований с Предукталом® MR подтвердил его антиангинальную и антиишемическую эффективность. Доказано, что триметазидин 35 мг усиливает антиангинальную терапию ИБС и достоверно снижает частоту приступов стенокардии, увеличивает переносимость физической нагрузки и улучшает ФК стенокардии.

Имеются данные о благоприятном влиянии Предуктала® MR на течение ИБС после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и аортокоронарного шунтирования (АКШ). Показано, что терапия с при-



менением этого лекарственного средства минимизирует неблагоприятные последствия реперфузионного повреждения миокарда при ЧКВ и АКШ.

Предуктал® MR, благодаря увеличению выработки АТФ, поддерживает сократительную способность миокарда, что проявляется увеличением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 6,5–9,5% у пациентов с ХСН ишемического генеза и улучшением функционального класса по NYHA.

В исследованиях KAMIR, METRO, EL Kady, Di Napoli установлено: Предуктал® MR при длительном лечении позволяет увеличить выживаемость пациентов с ИБС и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Российский эксперт не оставила без внимания вопрос терапевтической эквивалентности оригинального Предуктала® MR и генериков триметазидина 20 мг и 35 мг. В исследованиях ЭТАЛОН, ЭФФЕКТ простая замена генериков триметазидина, у пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии, на Предуктал® MR привела не только к значительному снижению частоты приступов стенокардии и приема нитроглицерина, но и к уменьшению числа вызовов скорой помощи и госпитализаций, тем самым обеспечив значимый экономический эффект.



Мария Генриховна обратила внимание аудитории, что благодаря результатам исследований с оригинальным триметазидином 35 мг Предуктал® MR рекомендован Европейским обществом кардиологов для лечения пациентов с ИБС. В то время как другие препараты, например, содержащие мельдоний, кокарбоксилазу, карнитин и до сих пор используемые при лечении пациентов с ИБС, не входят в данные рекомендаций.

В завершении своего выступления Мария Генриховна отметила, что «На фармацевтическом рынке присутствует достаточное количество препаратов для лечения ИБС. Главное – принять обоснованное

**Целевые уровни АД в соответствии с Рекомендациями ESH/ESC 2013 представлены в таблице.**

Категория	САД мм рт.ст.	ДАД мм рт.ст.
Офисное АД	≤140	и/или ≤90
Амбулаторное АД		и/или
Днем	≤135	и/или ≤85
Ночью	≤120	и/или ≤70
АД в течение 24 часов	≤130	и/или ≤80
АД дома	≤135	и/или ≤85

решение с учетом рекомендаций и идти по выбранному пути».

Профессор И.В. Фомин представил доклад «Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: фармакотерапия с позиций патогенетических взаимосвязей». Он подчеркнул, что сочетание артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца часто встречается в повседневной клинической практике. Например, по результатам Казахстанского исследования «Компас» 9 из 10 пациентов с ИБС имели сопутствующий диагноз «артериальная гипертензия». Естественно, возникает вопрос – что же объединяет АГ и ИБС? Согласно современным представлениям, таким моментом является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Таким образом, общность патогенеза ИБС и АГ позволяет подходить к их лечению с весьма сходных позиций.

Препараты, используемые при лечении АГ и ИБС, в том числе и после инфаркта миокарда (ИМ), имеют разную доказательную базу. Наибольшее значение имеет использование препаратов, относящихся к классу IA (полезность и эффективность лечения несомненна и доказана в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях). Фактически это те препараты, которые обязательно (при отсутствии противопоказаний) нужно применять всем пациентам при ИБС, особенно после ИМ.

Согласно Рекомендациям ESH/ESC 2013 по лечению АГ могут быть использованы 5 классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы АПФ, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, сартаны, бета-адреноблокаторы. Предпочтение отдается препаратам с суточной продолжительностью действия при однократном приеме.

Клиническая эффективность ингибиторов АПФ на всем протяжении сердечно-сосудистого континуума, в т.ч. при АГ и ИБС, объясняется их способностью подавлять деятельность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС),





хроническая активация которой является важнейшим фактором, ведущим к формированию эндотелиальной дисфункции. Одним из основных компонентов РААС является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), большая часть которого локализована непосредственно на мембранах эндотелиальных клеток крупных и мелких артерий и артериол, а также в адвентиции сосудов. Поэтому применение ингибиторов АПФ с целью коррекции эндотелиальной дисфункции представляется патогенетически обоснованным и целесообразным подходом.

Престариум® (периндоприла аргинин) – на сегодня самый изученный иАПФ с обширной доказательной базой. Препарат применяется в дозовом диапазоне 5–10 мг/сут. как для лечения пациентов с АГ, так и для лечения пациентов с ИБС. Использование дозировки 10 мг гарантирует эффективное снижение и контроль АД на протяжении 24 часов в сутки и обеспечивает максимальную защиту от сердечно-сосудистых осложнений.

В российском исследовании ПРЕМИЯ Престариум® (периндоприла аргинин) применялся в лечении 2200 больных в различных клинических ситуациях. Результаты данного исследования показали, что терапия, основанная на Престариуме®, сопровождалась мощным антигипертензивным эффектом со снижением как систолического, так и диастолического АД на 32/16 мм рт.ст., что позволило достичь целевых цифр АД у 70% пациентов с АГ. Кроме того, у пациентов также наблюдалась положительная динамика со стороны показателей ЭКГ, в том числе регрессия признаков гипертрофии ЛЖ и улучшение показателей углеводного и липидного обмена.

Исследование PREFER было посвящено оценке эффективности и безопасности периндоприла аргинина в дозе 5–10 мг/сут. у 824 пациентов (средний возраст – 60,3±9,8 года), не достигших целевого АД на других иАПФ. Этим пациентов

перевели на периндоприл аргинин в дозе 5 мг/сут.; в последующем дозировку увеличили до 10 мг. В результате достигли дополнительного снижения систолического АД на 26,2 мм рт.ст. ( $p<0,001$ ), диастолического АД – на 12,6 мм рт.ст. ( $p<0,001$ ). Кроме того, было снижено пульсовое АД в среднем на 13,6 мм рт.ст. Эффективность периндоприла аргинина не зависела от исходной выраженности АГ и числа сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска.

Таким образом, результаты исследования PREFER свидетельствуют о мощном антигипертензивном эффекте Престариума® (периндоприла аргинин), что позволяет рекомендовать его как для старта антигипертензивной терапии, так и в той ситуации, когда другие ингибиторы АПФ оказываются малоэффективными.

Результаты проведенного многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования EUROPA доказали преимущество использования Престариума® у больных ИБС, в том числе в сочетании с АГ (12 218 пациентов), не только в качестве гипотензивного средства, но и как препарата с кардиопротективными эффектами с возможностью использования его для вторичной профилактики. Положительное влияние на прогноз периндоприла (Престариума®) у больных с наличием АГ, ИБС, факторами риска сердечно-сосудистых событий подтверждается и в других многоцентровых исследованиях: ASCOT, ADVANCE, PROGRESS, PREAMI, PEP-SHF.

Завершая выступление, Игорь Владимирович подвел итоги:

Современные рекомендации по лечению АГ предусматривают не только снижение и контроль АД, но и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

Лечение АГ подчиняется законам: «Чем раньше, тем лучше», «Чем длительнее применение, тем эффективнее лечение».

Применение иАПФ требуется всегда при повреждении органа мишени. При неэффективном контроле АД у больных ИБС или высоком риске формирования ИБС антагонист кальция добавляется к иАПФ. Антагонист кальция в комбинации с иАПФ также назначается при выраженном атеросклерозе.

Эффективность профилактики осложнений ИБС требует не только жесткого контроля АД, ЧСС и липидного профиля, но и иАПФ в этом случае выступает как основное средство органопротекции.

Применение Престариума® как наиболее изученного иАПФ при ИБС позволяет говорить о его эффективности не только при АГ, но и при ИБС независимо от наличия АД или отсутствия АГ у пациентов с атеросклерозом. ■

Подготовила Айгуль Рахметова

# Первый биосимиляр Инфликсимаба–Фламмэгис одобрен в Казахстане

Уже второй год в Казахстане клиницисты используют первый биосимиляр Инфликсимаба–Фламмэгис, производителем которого является Фармацевтический завод Эгис (Венгрия) в партнерстве с южно-корейской фармкомпанией Celltrion. Биологический препарат успешно применяется в лечении ревматоидного артрита (РА) и анкилозирующего спондилоартрита (АС). Ученые кафедры амбулаторно-поликлинической терапии Казахского национального университета им. С. Д. Асфендиярова уже опробовали новый биосимиляр в своей университетской клинике для лечения пациентов с этими заболеваниями и получили хорошие результаты. Обо всем этом было сообщено на круглом столе «Новые аспекты регистрации и применения инновационных ЛС биологического происхождения», который состоялся в рамках VII международного конгресса «Человек и лекарство – Казахстан» (г. Алматы, 29–30 октября 2014 года).

Как отметили представители компании Эгис, регистрация биосимиляра Фламмэгис в Казахстане произошла одновременно с его регистрацией в Европе.

В Европе показаниями для назначения биосимиляра инфликсимаба являются: ревматоидный артрит (в комбинации с метотрексатом или в монотерапии); анкилозирующий спондилоартрит (Болезнь Бехтерева); псориатический артрит; болезнь Крона; неспецифический язвенный колит (взрослые и дети); псориаз. Ограничение по возрасту – с 6 лет.

Показания, одобренные в Казахстане: ревматоидный артрит с высокой активностью при недостаточной эффективности болезни модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП), включая метотрексат; ревматоидный артрит с тяжелым прогрессирующим течением без предшествующей терапии метотрексатом и другими БМАРП; анкилозирующий спондилоартрит тяжелой степени в активной фазе у взрослых с недостаточным ответом на стандартную терапию. Начинать лечение Фламмэгисом в нашей стране разрешено с 18 лет.

Итак, первый биосимиляр Инфликсимаба–Фламмэгис появился в арсенале казахстанских врачей–ревматологов.

Это отрадно, ведь теперь с появлением биоаналогов самых востребованных, наиболее широко применяемых в ревматологии биопрепаратов терапия станет дешевле, следовательно, более эффективно будет и лечение тяжелых ревматологических заболеваний. Но, к сожалению, как отметила модератор круглого стола, академик НАН РК, лауреат Государственной премии РК, президент Ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов Раиса Салмаганбетов-

на Кузденбаева, некоторые наши врачи до сих пор еще плохо представляют, в чем отличие препаратов биологического происхождения от получаемых синтетическим путем, путают биосимиляры с генериками. Восполнить этот информационный профессиональный вакуум и был призван круглый стол «Новые аспекты регистрации и применения инновационных ЛС биологического происхождения», который организовало для фармацевтов и врачей-клиницистов нашей и соседних стран представительство ЭГИС в Казахстане.

Свою презентацию «Биологическая терапия и ее перспективы» Р.С. Кузденбаева начала с того, что напомнила аудитории основные теоретические знания о препаратах биологического происхождения.

В 80-е годы прошлого столетия, благодаря бурному развитию биологических наук, молекулярной биологии, а также появлению новой отрасли – биотехнологии, стало возможным создание новых эффективных лекарственных средств биологического происхождения. Появилась большая группа биопрепаратов, созданных методом генной инженерии. Ученые находили участок ДНК человека, который отвечал за синтез нужного белка, «вырезали» его, встраивали в ДНК живой бактерии (например, кишечной палочки или дрожжевой клетки), и он начинал там интенсивно работать, синтезируя нужные белковые молекулы. Затем исследователям оставалось только выделить и очистить эти биологически активные вещества (БАВ).

Препараты, полученные таким способом, называются **рекомбинантными препаратами**. Их производство значительно дешевле, чем если бы их получали из донорской крови человека или другого биологическо-





го сырья. В рекомбинантных препаратах нет посторонних БАВ, поэтому они оказывают меньше побочных явлений, нет и риска передачи инфекции через донорскую кровь. А вот специфическая фармакологическая активность у них выше, чем у аналогичных природных препаратов. Благодаря этому, появились лекарства, способные бороться с такими ранее неизлечимыми недугами, как СПИД, гепатиты, рассеянный склероз, болезни Альцгеймера и др.

Рекомбинантные препараты делятся, в зависимости от биологического действия натуральных прототипов, на такие группы, как **цитокины** (интерфероны, интерлейкины, факторы роста клеток костного мозга, колониестимулирующие факторы, эритропоэтины, факторы некроза опухоли и др.); **гормоны**; **факторы свертывания крови**; **ферменты** и **вакцины**.

К рекомбинантным препаратам близки по методу получения и по характеру биологического действия **моноклональные антитела**. МАТ вырабатываются иммунными клетками, принадлежащими к одному клеточному клону, т.е. полученными из одной плазматической клетки-предшественницы.

Таким образом, **биологические препараты** – это биологические белки, гормоны, ферменты, моноклональные антитела, цитокины, вакцины и препараты, созданные на основе клеток и тканей. Они имеют сложную пространственную, высокомолекулярную белковую формулу, что затрудняет производство их биоаналогов, т.е. фармацевтического продукта, идентичного оригиналу. **В Европе биоаналоги называют биосимилярами. В США они носят название «модифицированный биофармацевтический препарат».**

Рынок биопрепаратов стремительно развивается. Ежегодно в мире продается более чем на 30 млрд. долларов США препаратов, полученных при помощи

биотехнологии (лекарств, вакцин, диагностикумов). Лидерами продаж среди них являются препараты эритропоэтина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и инсулина. **Эксперты прогнозируют, что в ближайшие годы не менее половины всех используемых на планете лекарственных препаратов будут биологического происхождения.**

Управление по лекарствам и питанию США (FDA) одобрило к настоящему времени 18 типов моноклональных антител. Преимущественно это химерные АТ и моноклональные АТ грызунов.

Для наименования моноклональных АТ разработана специальная система правил, с которой лектор подробно познакомила участников круглого стола.

Итак, все названия моноклональных антител имеют окончание на «mab» (от английского «monoclonal antibody»).

К окончанию названия моноклональных АТ грызунов добавляется «o» – «omab».

К окончанию названия химерных АТ добавили «xi» – «ximab».

Названия гуманизированных моноклональных антител получили окончание «zumab». К примеру, популярный иммунотерапевтический препарат Herceptin, который применяют для лечения рака груди, приобрел название «trastuzumab». Препарат Rituxan (химерное моноклональное антитело, используемое в лечении лимфом) – «rituximab».

**Регистрация биосимиляров в Казахстане** – дело новое, потому интерес к этой процедуре со стороны представителей отечественных фармкомпаний огромен.

– Наши требования к регистрации препаратов биологического происхождения полностью гармонизированы с требованиями Европейского Союза, – проинформировала коллег Р.С. Кузденбаева.



– В настоящее время разрабатываются и вскоре будут утверждены евразийские, в рамках Таможенного союза, требования к биосимилярам. Также, как и казахстанские стандарты, они гармонизированы с требованиями ЕМА – Европейского медицинского агентства.

Какие же это требования? Точкой отсчета является определение биосимиляров, данное ЕМА:

«Аналогичное биологическое лекарственное средство, также известное, как «биосимиляр» – это средство, которое подобно уже разрешенному к применению в Европейском Союзе препарату, которое носит название «референтное» лекарственное средство.

Сравнительные исследования с целью доказать сходство должны быть выполнены в виде убедительного непосредственного (head-to-head) сравнения качества, безопасности и эффективности между аналогичным биологическим лекарственным препаратом (биосимиляром) и референтным лекарственным средством. Ожидается, что аналогичное биологическое лекарственное средство и его референтный лекарственный препарат имеют одинаковый профиль эффективности и безопасности и используются по одинаковым показаниям».

В Европе регистрация аналогичных биологических препаратов проводится централизованно. В процессе централизованной регистрационной процедуры заявки тщательно проверяются комиссией опытных европейских экспертов.

Нормативные требования к биосимилярам в Европе очень жесткие.

Они гарантируют, что биоаналоги лекарственных препаратов будут разрешены к применению в строго регулируемых рынках и будут высоко идентичны с уже разрешенными к применению сравнимыми (референтными) продуктами.

Цель нормативных требований ЕМА – установить общие принципы программ разработки биосимиляров, которые гарантируют, что ранее доказанные качество, эффективность и безопасность референтного МАТ будут сохранены в аналогичном биологическом МАТ.

Согласно требованиям ЕМА/ВОЗ к программам разработки биосимиляров, качество аналогичного биологического лекарственного препарата должно соответствовать тем же самым стандартам, которые применялись к референтному препарату, но не ограничиваться ими. Это касается и документации касательно производственного процесса (он должен соответствовать стандартам Надлежащей фармпрактики – GMP); данных о стабильности препарата, доклинических физико-химических и биологических исследований в комплексе с прямыми (head-to-head) сравнительными исследованиями с референтным продуктом.

Как минимум, должно быть проведено одно доклиническое токсикологическое исследование на животных с повторяющимися дозами препарата, в ходе которого референтный продукт должен показать свою активность. Также обязательны фармакокинетические и фармакодинамические исследования, проведенные на соответствующей животной модели, и прямое (head-to-head) сравнительное фармакокинетическое исследование единственной дозы аналогичного биологического и референтного препаратов. Третья фаза клинических испытаний эффективности должна проводиться с прямым сравнением с референтным препаратом (предпочтительно с эквивалентным дизайном исследования).

Обязательно исследование иммуногенности на людях. Изучению иммуногенности биосимиляров уделяется особое внимание, ведь именно иммуногенность дает больше всего серьезных побочных эффектов. Оценка иммуногенности в Европе проводится по нормам ЕМА, которые предписывают следующие правила:

«Для инновационных МАТ используются одни и те же нормативные требования и руководства по оценке иммуногенности, которая производится *in vivo* во время клинического применения.

Экстраполяция данных клинической эффективности и безопасности на другие показания референтного МАТ возможна и основана на очевидности данных сравнительных исследований и наличии достаточных оснований для этого».

**О том, как работают инновационные препараты биологического происхождения при лечении ревматологических заболеваний (РЗ), являющихся большой проблемой для казахстанского здравоохранения, шла речь во второй презентации на круглом столе.**

Заведующая кафедрой амбулаторно-поликлинической терапии Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова, доктор медицинских наук, профессор Бакытшолпан Габдулхакимовна Исаева темой своего выступления взяла современные аспекты диагностики и лечения ревматоидного артрита.

Ревматоидный артрит (РА) представляет сегодня большую проблему для отечественного здравоохранения. Выявляемость ревматических заболеваний у нас в стране остается низкой, никаких скринингов, эпидемиологических исследований никогда не проводилось. Между тем, более четырех процентов от всех регистрируемых случаев заболеваний среди казахстанцев приходится именно на суставы, а непосредственно ревматоидным артритом болеет один процент населения. Каждый год регистрируется около 9 тысяч новых случаев РА, что составляет 5,7% от общего числа болезней костно-мышечной системы. Через пять лет от начала болезни инвалидом становится каждый второй!

- ревматоидный артрит;
- анкилозирующий спондилоартрит



#### **Фламмэгис**

Инфликсимаб

Лиофилизированный порошок, 100 мг

#### **Показания к применению**

- ревматоидный артрит с высокой активностью при недостаточной эффективности болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП), включая метотрексат
- ревматоидный артрит с тяжелым прогрессирующим течением без предшествующей терапии метотрексатом и другими БМАРП
- анкилозирующий спондилит тяжелой степени в активной фазе у взрослых с недостаточным ответом на стандартную терапию.

#### **Способ применения и дозы**

##### *Ревматоидный артрит*

Препарат вводится посредством внутривенной инфузии в дозе 3 мг/кг массы тела. Препарат вводят по схеме на 0-2-6-ой неделе и в последующем с интервалом 8 недель.

##### *Анкилозирующий спондилит*

Препарат вводится посредством внутривенной инфузии в дозе 5 мг/кг в режиме 0-2-6-ая неделя терапии и далее с интервалом 8 недель.

#### **Побочные действия**

Головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, синусит, тошнота, боль в животе, вирусная инфекция (грипп, герпес), инфузионные реакции, головокружение, гипестезия, парестезии, утомляемость, чувство «приливов», тахикардия, сердцебиение, боль в грудной клетке, слабость, лихорадка, реакции в месте введения, тошнота, боль в животе, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, диарея, повышение уровня печеночных трансаминаз, вирусная инфекция (грипп, герпес), инфекции верхних дыхательных путей (бронхит, пневмония), синусит, одышка, носовое кровотечение, возникновение или усугубление псориаза, включая гнойничковую форму (главным образом, кожи кистей и стоп), крапивница, сыпь, зуд, гипергидроз, сухость кожи, инфекции кожи грибковой этиологии, конъюнктивит, беспокойство, апатия, депрессия, нервозность, спутанность сознания, амнезия, сонливость, бессонница, боль в спине, миалгии, артралгии, эндофтальмит, кератоконъюнктивит, периорбитальный отек, ячмень, аллергические реакции со стороны респираторного тракта, волчаночно-подобный синдром, анафилактические реакции, абсцесс, целлюлит, кандидоз, септическая бактериальная инфекция, туберкулез, системный микоз, дерматомикоз/онихомикоз, экзема/себорея, буллезная сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розацеа, бородавки, нарушение пигментации, кожи, алопеция, гипертензия, гипотензия, экхимоз/гематома, петехии, носовое кровотечение, чувство жара, озноб, тромбоз, тромбоз вен, спазм сосудов, недостаточность кровообращения, нарушение периферического кровообращения, анемия, лейкопения, лимфоаденопатия, лимфоцитоз, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, обострение демиелинизирующих заболеваний (рассеянный склероз), бронхоспазм, плеврит, отек легких, желудочно-пищеводный рефлюкс, хейлит, дивертикулит, запор, нарушение функции печени, холецистит, инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит, реакции в месте инъекции, отек, болевой синдром, замедленное заживление ран, вагинит, гранулематозные поражения, образование антител к инфликсимабу, изменения количества компонентов комплемента, цианоз, синкопе, аритмия, брадикардия, тахикардия, усугубление сердечной недостаточности, менингит, плевральный выпот, желудочно-кишечное кровотечение, перфорация кишечника, стеноз кишечника, гепатит, саркоидо-подобная реакция.

#### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к инфликсимабу, к мышному белку или другим компонентам препарата, туберкулез, сепсис, абсцессы, оппортунистические инфекции, сердечная недостаточность средней и тяжелой степени (III, IV класс по NYHA), детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность и период лактации.

#### **Лекарственные взаимодействия**

Имеются указания на то, что сопутствующий прием метотрексата и других иммуносупрессантов при лечении ревматоидного артрита снижают выработку антител к инфликсимабу. Использование Фламмэгис в комбинации с анакинрой или абатацептом, одновременное применение живых вакцин не рекомендуется.

#### **Особые указания**

##### *Инфузионные реакции и гиперчувствительность*

Фламмэгис может быть причиной развития острых аллергических реакций, связанных с инфузией, включая анафилактический шок и



реакций гиперчувствительности замедленного типа.

Острые инфузионные реакции, включая шок, могут развиваться немедленно (за секунды) или на протяжении нескольких часов после введения. Поэтому за всеми пациентами, получающими Фламмэгис, следует наблюдать на протяжении, по меньшей мере, 1 часа после инфузии.

У некоторых пациентов могут выработаться антитела к инфликсимабу, что повышает частоту инфузионных реакций, небольшая часть которых - тяжелые. Также отмечена связь между образованием антител к инфликсимабу и сокращением продолжительности клинического ответа на лечение.

Реакции повышенной чувствительности замедленного типа наблюдались с высокой частотой (25%) при повторном лечении через 2–4 года после последнего введения Фламмэгиса. Они характеризовались развитием миалгии и/или артралгии с лихорадкой и/или сыпью на протяжении 12 суток от начала повторной терапии. У некоторых больных также развивались зуд, отек лица, губ, кистей, дисфагия, сыпь типа крапивницы, воспаление глотки, головная боль.

*Инфузионные реакции после повторного применения Фламмэгиса.*

Необходимо тщательно анализировать соотношение риска и пользы повторного применения Фламмэгисом после периода отсутствия лечения, особенно в качестве повторной индукционной терапии на 0, 2 и 6 неделях.

*Инфекции*

Следует с осторожностью применять Фламмэгис при лечении пациентов с хроническими или рекуррентными инфекциями в анамнезе. Во время лечения Фламмэгисом отмечались случаи оппортунистических инфекций, в том числе туберкулеза, вирусных и других инфекций, включая сепсис и пневмонию.

До начала терапии Фламмэгисом пациенты должны быть детально обследованы для исключения туберкулеза, в том числе латентного. Должен быть собран тщательный анамнез, включающий сведения о заболевании туберкулезом в прошлом, о возможных контактах с больными туберкулезом и о предшествующей или сопутствующей иммуносупрессивной терапии. Обязательным является проведение всем пациентам до начала терапии кожного туберкулинового теста и рентгенографии грудной клетки. Пациенты с манифестными инфекциями и/или абсцессами должны быть пролечены до начала терапии Фламмэгисом. Лечение не должно проводиться, если диагностируется активный туберкулез. В случае латентного туберкулеза перед началом терапии Фламмэгисом необходимо провести специфическое противотуберкулезное лечение. Больные должны наблюдаться врачом во время, и после терапии Фламмэгисом для исключения инфекций, включая милиарный туберкулез.

У пациентов, проживающих или путешествующих в регионах, где инвазивные грибковые инфекции, такие как гистоплазмоз, кокцидиомикоз или бластомикоз являются эндемичными, должно быть тщательно оценено соотношение пользы /риска до начала или продолжения лечения препаратом Фламмэгис.

Пациенты с тяжелыми системными заболеваниями, принимающие лечение препаратом Фламмэгис, должны быть обследованы на наличие таких инфекций как аспергиллез, кандидоз, пневмоцистоз, гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиомикоз. Инвазивные грибковые инфекции могут широко распространяться, а не только проявляться локально. При этом результаты тестирования на антитела и антигены могут быть отрицательными у некоторых пациентов с активной инфекцией. При диагностике следует учитывать соответствующую противогрибковую терапию.

*Гематологические реакции*

При применении TNF-блокирующих лекарственных средств, включая Фламмэгис, отмечались случаи панцитопении, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении.

*Аутоиммунные процессы*

Относительный дефицит TNF- $\alpha$ , вызванный анти-TNF-терапией, может инициировать развитие аутоиммунного процесса у генетически предрасположенных больных.

*Неврологические эффекты*

Отмечались единичные случаи неврита зрительного нерва, судорог, появления или обострения клинических симптомов и/или радиологических признаков демиелинизирующих заболеваний, включая рассеянный склероз, неврит зрительного нерва, и периферические демиелинизирующие заболевания, включая синдром Гийена-Барре.

*Лимфомы*

Большинство случаев развития лимфомы наблюдались среди пациентов, которые получали TNF-блокатор, чем среди пациентов контрольной группы. Следует с осторожностью принимать решение относительно применения TNF-блокирующей терапии у пациентов с анамнезом злокачественного новообразования или решение о продолжении терапии у пациентов, у которых развилось злокачественное новообразование.

*Гепатолуцеллярная Т-клеточная лимфома.*

Все случаи развития гепатолуцеллярной Т-клеточной лимфомы у пациентов, лечившихся TNF-блокатором, включая инфликсимаб, возникали у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом, в большинстве случаев у подростков и молодых людей мужского пола.

*Сердечная недостаточность*

Фламмэгис с осторожностью следует применять для лечения пациентов с сердечной недостаточностью легкой степени (NYHA I/II).

*Изменения со стороны гепатобилиарной системы*

Пациентов с симптомами или признаками печеночной дисфункции следует осматривать на предмет поражения печени. Если уровень билирубина и/или уровень АЛТ повысится в  $> 5$  раз от верхней границы нормы, применение Фламмэгиса следует прекратить и провести тщательный анализ выявленных изменений.

*Применение у больных преклонного возраста*

Не было выявлено существенных отличий в фармакокинетике препарата у лиц преклонного возраста (65-80 лет) с ревматоидным артритом.

*Применение в педиатрической практике*

Данных по эффективности и безопасности применения препарата Фламмэгис у детей младше 18 лет при неспецифическом язвенном колите, псориазе, ювенильном идиопатическом артрите, псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите, ювенильном ревматоидном артрите нет.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортом и сложной техникой*

Пациенты должны воздерживаться от управления транспортом и другими механизмами, если во время лечения Фламмэгисом ощущают усталость.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ИЗУЧИТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**

Представительство в РК ЗАО Фармацевтический завод ЭГИС  
050060, г. Алматы, ул. Жарокова 286 Г  
тел: +7 (727) 247 63 34, +7 (727) 247 63 33, факс: +7 (727) 247 61 41,  
e-mail: egis@egis.kz







Проблема настолько остра, что в 2009 году Правительство РК приняло специальное Постановление, которым ревматологические заболевания и системные заболевания костно-мышечной ткани были отнесены к разряду социально значимых. Теперь препараты для лечения РА и некоторых других ревматологических заболеваний вошли в Перечень ГОБМП, средства на лечение таких больных выделяются из государственного бюджета.

Но остается не до конца решенной проблема кадров, специально обученных, прошедших переподготовку после окончания медицинского вуза ревматологов в наших поликлиниках и стационарах по-прежнему не хватает. Не обладают специфическими знаниями по ревматологии и большинство врачей общей практики, вот и приходится больным РЗ ходить по замкнутому кругу – от одного врача к другому. В итоге эти заболевания выявляются на поздних стадиях, когда больной становится, по существу, инвалидом. До сих пор в медицинских карточках некоторых пациентов с ревматоидным артритом можно увидеть, рассказывает Бакытшолпан Габдулхакимовна, диагноз «ревматический полиартрит», хотя в последней классификации такого термина вообще нет.

**Еще одна большая проблема современной ревматологии – анкилозирующий спондилоартрит (АС).**

Болеют им чаще мужчины, причем, в молодом трудоспособном возрасте. Дебют болезни Бехтерева, как еще называют АС, в среднем приходится на 24 года. И уже через 10–15 лет наступает инвалидность. Смертность среди таких больных выше, чем в целом в популяции. Долгое время для диагностики АС пользовались Нью-Йоркскими критериями, согласно которым этот диагноз выставляется толь-

ко при наличии сакроилеита. С 2009 года приняты диагностические критерии, где внимание акцентируется на воспалительную боль в нижней части спины, возникающую у людей после 40 лет, продолжающуюся более трех месяцев. Боль утихает после физических упражнений, а по утрам и ночам не дает покоя пациентам. С появлением критериев ASAS (2009 год), которые рекомендуют использовать для диагностики этого заболевания МРТ, у врачей появилась возможность обнаружить сакроилеит в первые три месяца заболевания и ставить вопрос о наличии у пациента анкилозирующего спондилоартрита. До этого диагностику АС делали на основании рентгеновских снимков, а на них сакроилеит можно увидеть в более поздние сроки, когда уже развился АС.

**Что касается лечения больных РА и АС, то у всех таких пациентов наблюдается хороший ответ на биологические противовоспалительные препараты. Лечение РЗ с применением препаратов биологического происхождения рекомендовано EULAR:**

#### **Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита**

**Рекомендация 1.** «После постановки диагноза РА лечение заболевания с использованием БПВП должно начинаться как можно раньше»

**Рекомендация 2.** «Во всех случаях лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности»

**Рекомендация 3.** «У пациента с активным РА мониторинг эффективности терапии следует проводить часто (каждые 1–3 мес.), и, если через 3 мес. не наблюдается улучшения или цель лечения (ре-

миссия/низкая активность) через 6 мес. не достигнута, терапию следует модифицировать». При достижении цели терапии мониторинг можно проводить реже (каждые 6–12 мес.)

**Рекомендация 4.** «МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии «первой линии» лечения активного РА»

**Рекомендация 5.** «При наличии противопоказаний для применения МТ (или ранней непереносимости) в качестве компонента стратегии «первой линии» следует рассматривать ЛЕФ или СУЛЬФ»

«Золотым стандартом» в лечении РА во всем мире считается Метотрексат (МТ). Спикер круглого стола обратила внимание аудитории, что практически все препараты, используемые в мировой ревматологии для лечения больных РА, зарегистрированы в Казахстане. Метотрексат в нашей стране известен клиницистам и широко используется в инъекционных формах. Главный принцип такого лечения – активная терапия с самого начала. Особый упор ученый-клиницист делает на необходимость постоянного мониторинга лечения нестероидами и гормонами, его следует проводить каждые три месяца. Побочные реакции, о которых так подробно говорила в предыдущей презентации академик Кузденбаева, настоящий «бич» НПВП, и ученые постоянно думают, как решить эту проблему.

– Европейские рекомендации EULAR от 2006 года, – говорит Бакытшолпан Габдулхакимовна, – дали нам разрешение на применение у больных РЗ препаратов биологического происхождения. Теперь у казахстанских ревматологов есть выбор: если есть эффект от лечения генно-инженерными биопрепаратами, то мы можем прекратить назначение базисных противовоспалительных препаратов. Если один ГИБП неэффективен, мы вправе назначить другой. Рекомендации 2013 года разъяснили нам механизм действия пероральных препаратов – ТОФА. В Рекомендациях 2013 года впервые сказано о применении биоаналогов ГИБП, так в нашем распоряжении появился Фламмэгис – первый одобренный в мире биосимиляр Инфликсимаба.

Сравнению Фламмэгиса с его «прототипом» – Инфликсимабом при самых тяжелых ревматологических заболеваниях было посвящено два крупных исследования. В PlanetRA участвовали больные ревматоидным артритом, в PlanetAS – больные анкилозирующим спондилартритом. В этих исследованиях принимали участие 100 медицинских центров со всего мира. **Вывод исследователей: Фламмэгис полностью эквивалентен оригинальному инфликсимабу.** К сожалению, в нашей стране, в отличие от других стран, Фламмэгис разрешен к применению только при РА и АС. Но и это

уже большое достижение, ведь у врачей и пациентов появилась надежда, что инновационный метод лечения стал доступнее. Ведь часто от ревматологов можно услышать случаи из практики, когда молодые пациенты с высокой активностью заболевания и прогрессирующим разрушением суставов постепенно теряют трудоспособность вследствие отсутствия доступа к биологической терапии из-за ее высокой стоимости.

Убедиться в эффективности нового биосимиляра ведущим казахстанским ревматологам удалось и на собственном опыте.

– На своей кафедре мы уже начали применять для лечения больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилартритом Фламмэгис, – рассказала профессор Исаева. – Начиная с 21 января этого года мы пролечили данным препаратом в своей университетской клинике 15 больных с этими диагнозами. Для анализа результатов использовали индексы активности BASDAI и ASDAS. Результаты оказались очень хорошими, они превзошли все наши ожидания. Все 15 пациентов дали положительный ответ на лечение Фламмэгисом, что дает нам основание рекомендовать препарат для лечения ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилартрита.

Биосимиляры, которые начали появляться на казахстанском фармацевтическом рынке, помогут решить еще одну, весьма актуальную для нас проблему. У оригинальных препаратов биологического происхождения очень высокая цена. Так, средняя стоимость лечения рака груди Трастузумабом составляет 37 000 долларов США, затраты на лечение одного случая ревматоидного артрита или болезни Крона Голимумабом или Адалимуумабом составляет более 50 000 долларов США в год. Это значительно уменьшает доступ к биологической терапии, ведь даже для бюджетов здравоохранения развитых в экономическом отношении стран это очень большая финансовая нагрузка. Сделать доступным для таких больных лечение инновационными препаратами биологического происхождения могут только биосимиляры. Это наглядно показала в своей презентации, посвященной фармакоэкономическим аспектам применения препаратов биологического происхождения, молодой казахстанский ученый, клинический фармаколог Эльмира Темиргалиева. Проведенный ею анализ использования в отечественной ревматологической практике биосимиляра Фламмэгис показал значительное удешевление лечения больных тяжелыми ревматологическими заболеваниями. Что также является большим аргументом для более широкого внедрения в нашу клиническую практику биосимиляров. ■

*Подготовила Наталья Тодорова*





# VIII Международный региональный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан»

**22 мая 2015 г.**  
**г. Караганда**

Место проведения: Карагандинский  
государственный медицинский университет,  
ул. Гоголя, 40

Организаторы:



Генеральный спонсор:





# Сердечно-сосудистые заболевания – проблема номер один современной России

Сердечно-сосудистые заболевания по праву можно назвать проблемой номер один современной России, так как статистика смертности от болезней системы кровообращения выглядит крайне неутешительной: 57% фатальных исходов в общей структуре смертности в Российской Федерации обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями.



Целью мастер-класса «Современные возможности лечения ИБС в реальной клинической практике. Как повысить эффективность терапии?», проведенного д.м.н., профессором Г.П. Арутюновым, заведующим кафедрой терапии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России, является оказание помощи практическим врачам в выборе правильного решения в различных клинических ситуациях.

Григорий Павлович начал свое выступление с неутешительной статистики: 32 млн. россиян страдают заболеваниями системы кровообращения. По данным Росстата в структуре причин смертности человека 56,7% занимают болезни системы кровообращения. Среди них на ишемическую болезнь сердца (ИБС) приходится 51,9%; на цереброваскулярные болезни – 32,3%, инфаркт миокарда – 5,8%; доля других сердечно-сосудистых заболеваний – 10%.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные болезни – лидирующие причины смертности в России.

По данным проспективных исследований, осложнения ИБС имеют несколько этапов развития. Впервые в 1993 г. был представлен континуум – унифицированная

схема последовательности развития ИБС и его осложнений. Первый этап – формирование факторов риска: АГ, гиперхолестеринемия, курение, метаболический синдром, сахарный диабет и т.д. В совокупности эти факторы способствуют развитию функциональных изменений артерий жизненно важных органов, в дальнейшем к ним присоединяются структурные нарушения и развивается атеросклероз. Этот процесс может протекать бессимптомно на протяжении 10 лет и более. На втором этапе у пациентов появляются клинические признаки ИБС, стенокардия напряжения. При разрыве нестабильной бляшки и формировании коронарного тромбоза развивается инфаркт миокарда, что в некоторых случаях сопровождается аритмией. В дальнейшем происходит ремоделирование, т.е. структурно-морфологические изменения миокарда с дилатацией желудочков. Чаще всего это приводит к развитию клинических признаков хронической сердечной недостаточности. Континуум завершается терминальным поражением сердца.

Это объясняет большую интерес практических врачей к вопросам правильного ведения больных с ИБС и выбора оптимальных методов лечения. Существующую высокую смертность можно сни-

зить при решительном переходе каждого врача с тактики симптоматического лечения к стратегии комплексной и систематической вторичной профилактики.

Основной патофизиологический механизм ИБС – несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока их удовлетворить. Развитию этого несоответствия способствуют атеросклероз и динамическая обструкция коронарных артерий за счет их спазма, нарушение механизмов расширения коронарных сосудов (недостаточность местных вазодилатирующих факторов на фоне высокой потребности миокарда в кислороде, необычно большой рост потребности миокарда в кислороде под влиянием интенсивной физической нагрузки, эмоционального стресса, приводящих к выбросу в кровь катехоламинов, избыточный уровень которых оказывает кардиотоксическое действие).

Далее Григорий Павлович перешел к описанию процессов, протекающих в организме больного с атеросклерозом. Для начала он обратил внимание слушателей на непрерывность этих процессов, составляющих так называемый атеросклеротический континуум (рис.).

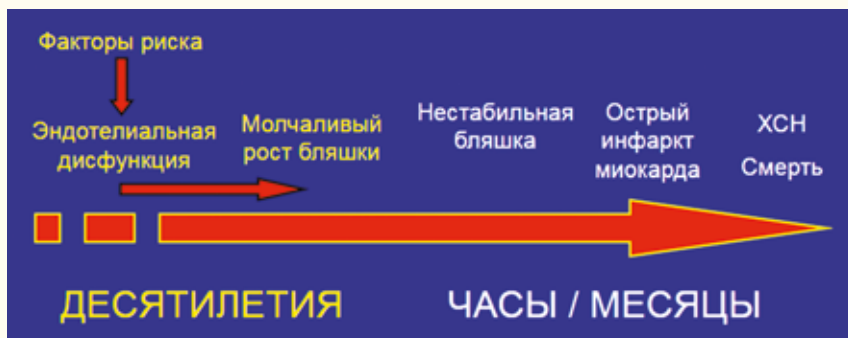


Рисунок. Атеросклеротический континуум

Он начинается в момент воздействия тех или иных факторов риска, а заканчивается смертью пациента вследствие острой или хронической сердечной недостаточности. При этом важно понимать, что первые этапы заболевания делятся на протяжении десятилетий, а последние занимают дни или месяцы.

Патоморфологическим субстратом стенокардии практически всегда являются атеросклеротические сужения коронарных артерий (КА). Стенокардия появляется во время физической нагрузки (ФН) или стрессовых ситуаций при наличии сужения просвета коронарных артерий, как правило, не менее чем на 50–70%. Тяжесть стенокардии зависит от степени стеноза, его локализации, протяженности, количества стенозов, числа пораженных КА и индивидуального коллатерального кровотока. Степень стеноза, особенно эксцентрического, может варьировать в зависимости от изменения тонуса гладких мышц в области атеросклеротической бляшки (АБ), что проявляется в изменении переносимости ФН. Часто стенокардия по патогенезу является смешанной. Наряду с органическим атеросклеротическим поражением (фиксированной коронарной обструкцией) в ее возникновении играет роль проходящее уменьшение коронарного кровотока (динамический коронарный стеноз), обычно связанное с изменениями сосудистого тонуса, спазмом, дисфункцией эндотелия.

Постепенно происходят и патологические изменения в почках: сначала почечный кровоток нарушен в незначительной степени, но по мере прогрессирования заболевания раз-

вивается внутриклубочковая гипертензия, снижение плазмотока и другие нарушения.

Президент Евразийской ассоциации терапевтов подчеркнул: «Континуум изменить нельзя, но можно приостановить». Медикаментозная терапия должна быть направлена на достижение целевого уровня ХС ЛНП:

- <1,8 ммоль/л для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска;
- <2,5 ммоль/л для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска;
- если целевого уровня достичь невозможно, то следует снижать уровень ХС ЛНП на  $\geq 50\%$  от исходного.

Немедикаментозное лечение хронических больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями подразумевает изменение образа жизни и является важнейшим элементом терапевтической тактики. Такое лечение показано всем без исключения пациентам вне зависимости от степени заболевания, а также назначенных лечащим специалистом медицинских препаратов. Данный метод предполагает ряд мероприятий, направленных на улучшение качества жизни пациента: полный отказ от курения (в т.ч. и от пассивного), ограничение алкоголя (20 мл красного вина), рациональное питание, которое исключает животные жиры, богатое свежими продуктами растительного происхождения (овощи, фрукты, ягоды, зелень), нежирными сортами мяса птицы, рыбы и морепродуктов, продуктами, которые содержат в своем составе такие обязательные

для сердца микроэлементы, как магний и калий, позволяет пациенту корректировать вес, а также уровень холестерина в крови, ограничение соли, повышение физической активности (прогулки, плавание).

Рациональная повседневная фармакотерапия конкретному пациенту должна проводиться с индивидуальным подбором и коррекцией препаратов соответственно клиническим, инструментальным и лабораторным данным исследований.

В сентябре 2013 г. опубликованы обновленные методические рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению стабильной ишемической (коронарной) болезни сердца (ИБС). Целью этих рекомендаций является оказание помощи врачам в выборе оптимального лечения для конкретного пациента со стабильной коронарной болезнью сердца в повседневной практике. В рекомендациях рассматриваются показания к применению, взаимодействия и побочные эффекты основных лекарственных препаратов, оцениваются возможные осложнения при лечении больных стабильной ИБС.

В лечении стабильной ИБС определены две основные цели: улучшить прогноз, предупредить возникновение инфаркта миокарда и внезапной смерти и увеличить продолжительность жизни, а также уменьшить частоту и снизить интенсивность приступов стенокардии и улучшить качество жизни пациента.

Облегчению симптомов стенокардии способствует прием быстродействующих препаратов нитроглицерина, антиишемических средств, а также изменение образа жизни.

Усилия по предотвращению возникновения сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда и смерти от ИБС) в первую очередь направлены на снижение случаев острого тромбообразования и возникновения желудочковой дисфункции.

В профилактике приступов стенокардии на первое место при комбинированной медикаментозной и реваскуляризирующей стратегии

обычно выходят фармакологические препараты, снижающие нагрузку на сердце и потребность миокарда в кислороде и улучшающие перфузию миокарда.

Антиангинальные препараты, улучшающие прогноз у больных стенокардией:

- β-адреноблокаторы (БАБ);
- антагонисты кальция (АК);
- нитраты;
- нитратоподобные (молсидо-мин);
- ингибиторы if каналов (ивабрадин);
- препараты метаболического действия (триметазидин);
- активаторы калиевых каналов (никорандил);
- Ранолазин.

Согласно данным эпидемиологических исследований, около 90% пациентов с ишемической болезнью сердца имеют артериальную гипертензию (АГ). Соответственно контроль артериального давления (АД) у больных ИБС имеет важное значение, поскольку риск развития повторных коронарных событий в значительной мере зависит от величины АД. У больных ИБС уровень АД необходимо снижать до целевого значения 140/90 мм рт.ст. У больных сахарным диабетом и/или заболеванием почек целевой уровень АД должен составлять менее 130/85 мм рт.ст. В последние годы заметно улучшилась ситуация в отношении коррекции АГ среди лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. В клинической практике у лиц с ИБС и АГ широко применяются антагонисты кальциевых каналов.

В основе антигипертензивного действия антагонистов кальция лежит их способность вызывать выраженную артериальную вазодилатацию в результате инактивации потенциал-зависимых кальциевых каналов сосудистой стенки и тем самым уменьшать общее периферическое сосудистое сопротивление. Эффективность антагонистов кальциевых каналов пролонгированного действия в плане предотвращения риска сердечно-сосудистых событий у

пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском продемонстрирована в международных исследованиях ALLHAT, ASCOT, INSIGHT и SYSTEURO. В результате клинических и экспериментальных исследований было показано, что антагонисты кальциевых каналов наряду с антигипертензивным эффектом оказывают антиатеросклеротическое действие. По данным Naylor G., ингибирующими эффектами антагонистов кальциевых каналов на процессы, ведущие к атеросклеротическому повреждению, являются угнетение пролиферации клеток гладкой мускулатуры, повышение экспрессии гена рецепторов липопротеидов низкой плотности, уменьшение холестерина влияния на проницаемость клеточной мембраны для ионов кальция, ослабление агрегации тромбоцитов и благоприятное действие на соотношение липопротеидов высокой и низкой плотности. Наряду с этим антагонисты кальциевых каналов повышают коронарный и почечный кровоток, благодаря чему их применяют у больных с сопутствующей стенокардией и при заболеваниях периферических сосудов.

Среди антагонистов кальциевых каналов лидирующие позиции занимает амлодипин, хорошо зарекомендовавший себя с позиций доказательной медицины. Его антигипертензивный эффект сопоставим с таковым других препаратов первого ряда и подтвержден в многочисленных исследованиях (ASCOT, CAMELOT, VALUE, ALLHAT, ACCT, AASK, CAPE). По результатам этих исследований было установлено, что препарат оказывает мощное антигипертензивное действие и предупреждает развитие сердечно-сосудистых осложнений. Снижение АД при приеме амлодипина не сопровождается рефлекторной тахикардией за счет медленного развития антигипертензивного эффекта, в результате которого не происходит увеличения выброса катехоламинов, а также активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Антагонисты кальция наряду с

выраженными антигипертензивными свойствами могут оказывать дополнительное антиатерогенное действие. Благоприятное влияние амлодипина на состояние эндотелия сосудов подтверждено в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PREVENT, в котором изучали эффективность терапии амлодипином в предотвращении прогрессирования атеросклероза коронарных и сонных артерий у 825 больных. Поражение атеросклерозом коронарных сосудов в этом исследовании было верифицировано с помощью коронарографии. Результаты 3-летнего наблюдения показали, что в группе пациентов, получавших амлодипин, частота повторных госпитализаций больных была на 31% ниже, чем в группе, получавших плацебо. Хотя в этом исследовании не получено подтверждения влияния амлодипина на прогрессирование коронарного атеросклероза, было выявлено значительное замедление атеросклеротического поражения сонных артерий. При этом уменьшение толщины стенки сонной артерии на фоне лечения амлодипином происходило независимо от динамики АД, что отражало, вероятно, прямое антисклеротическое действие препарата. Этот эффект амлодипина чрезвычайно важен для пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, так как в настоящее время доказана прямая корреляционная зависимость между степенью утолщения комплекса «интима-медиа» сонных артерий и частотой развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта.

Антиатерогенное действие амлодипина обусловлено стабилизацией плазматической мембраны, что препятствует проникновению и депонированию эфиров холестерина (ХС) в сосудистой стенке. Данный эффект возникает вследствие того, что клеточные изменения при атеросклерозе сопровождаются нарушением нормального кальциевого регулирования, а также благодаря другим эффектам амлодипина:



- усилению выработки оксида азота (NO);
- антиоксидантной активности;
- ремоделированию клеточной оболочки мышечной стенки сосудов;
- ингибированию эндотелиального апоптоза;
- ингибированию клеточной пролиферации и миграции гладкомышечных клеток.

Несомненным достоинством амлодипина является широкий спектр фармакологических эффектов, направленных на устранение коронарной недостаточности (антиангинальный, антигипертензивный, антиатеросклеротический). Антиангинальный эффект амлодипина определяется особенностью механизма действия и обусловлен коронароритическим действием препарата. Его эффект максимален именно у пациентов с выраженным ангиоспазмом. Однако амлодипин также широко применяют для лечения больных со стабильной стенокардией, что способствует достоверному снижению частоты, продолжительности и выраженности эпизодов ишемии миокарда.

Существуют данные о том, что преобладающей формой ишемической болезни сердца является стенокардия II–III функционального класса. В связи с этим лечение стенокардии как одной из форм ИБС представляет актуальную проблему, что связано с необходимостью не только улучшить прогноз, предупредить развитие инфаркта миокарда, но и повысить качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца.

Влияние амлодипина на прогноз при ИБС было изучено в многоцентровом рандомизированном двойном плацебо-контролируемом исследовании PREVENT, включившем пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов сердца, подтвержденным результатами коронарографии. В группе больных, получавших амлодипин, было выявлено снижение частоты ангинозных приступов, уменьшение количества госпитализаций, обусловленных ухудше-

нием течения стенокардии, и случаев реваскуляризации миокарда независимо от приема бета-адреноблокаторов, нитратов или липидоснижающих препаратов.

Применение амлодипина у пациентов с ИБС позволяет снизить риск развития осложнений. Доказано, что по способности снижать общую сердечно-сосудистую летальность, частоту развития острого инфаркта миокарда и прогрессирования заболевания амлодипин более эффективен, чем другие дигидропиридиновые антагонисты кальция.

Высокая востребованность амлодипина объясняет появление на фармацевтическом рынке все большего числа воспроизведенных препаратов. Фармацевтическая компания «STADA» производит амлодипина-безилат в таблетированной форме для приема 1 раз в сутки (дозировка 5; 10 мг), зарегистрировав его под торговым названием Амлотоп.

Возникает вопрос: может ли терапия препаратами-генериками реально обеспечить тот результат в отношении улучшения прогноза жизни больных, который был доказан в крупных контролируемых исследованиях, использовавших оригинальные препараты? В результате сравнительного фармакокинетического исследования препарат Амлотоп подтвердил биоэквивалентность оригинальному амлодипину – препарату Норваск (Пфайзер).

Далее российский эксперт акцентировал внимание аудитории на  $\beta$ -блокаторах (БАБ).

На протяжении многих лет  $\beta$ -блокаторы играют очень важную роль в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. И это неслучайно, так как БАБ оказывают гипотензивное, антиишемическое, противоаритмическое действие, улучшают прогноз при сердечной недостаточности и после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).

Применение БАБ на сегодняшний день является обязательным, т.к. они значительно снижают смертность больных, имеющих низкую фракцию выброса при недостаточности кровообращения.

Зачем БАБ нужен больному с недостаточностью кровообращения? Назначение БАБ приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде: понижая потребность в кислороде, БАБ увеличивают число активно работающих клеток, что приводит к увеличению фракции выброса.



Докладчик обратил внимание еще на одном моменте назначения БАБ – стратегическом снижении числа сердечных сокращений. Тахикардия рассматривается сегодня как самый неблагоприятный фактор в долгосрочном прогнозе больного, страдающего как недостаточностью кровообращения, так и ишемической болезнью сердца. Поэтому БАБ, уменьшая число сердечных сокращений, бесспорно, обеспечивают кардиальную разгрузку и уменьшают риск внезапной смерти пациента. Надо помнить еще об одном механическом влиянии БАБ: уменьшая число сердечных сокращений, БАБ увеличивают продолжительность диастолы, что позволяет более полно заполнить левый желудочек и позволяет, хорошо «растянувшись», увеличить сократимость миокарда.

Иными словами, три точки приложения БАБ – снижение потребности в кислороде, снижение числа сердечных сокращений, пробуждение гибернирующих клеток, суммарно приводят к увеличению продолжительности жизни пациента. Основная проблема, с кото-

рой сталкивается врач, когда речь идет о БАБ у больных с недостаточностью кровообращения – это стратегия выбора как самого препарата, так и стратегия ответа на вопрос, когда будет назначен БАБ.

О тактике назначения БАБ. В исследовании MER-IT-HF БАБ «наслаивался» на ингибитор АПФ. В соответствии с классической тактикой больной ждал, пока титровался ингибитор АПФ, а затем применялся БАБ. Однако есть целая когорта пациентов (с ярко выраженной регургитацией на митральном клапане; больной с низкой фракцией выброса; больной с особенной аускультативной картиной – при резком снижении первого тона систолический шум на верхушке, который проводится в аксиллярную зону, это больной с постоянной тахикардией, с выраженным застоем по двум кругам кровообращения; больной, переживший один или два инфаркта миокарда), когда эта тактика невозможна ввиду длительного временного интервала, необходимого для титрации иАПФ и последующего наслаивания БАБ. В данном случае такой больной имеет очень большой риск внезапной смерти. Вот почему важна вторая технология применения БАБ, когда необходимо решить этот вопрос у постели больного и оценить риск внезапной смерти. Если риск высокий, то врач вправе поменять технологию и назначить БАБ первыми. В крупнейшем исследовании SIBIS-III, в котором эта технология была апробирована, применялся препарат бисопролол. В течение 8 недель происходила титрация препарата, выход на дозы, близкие к 10 мг (что является оптимальным). В результате исследования SIBIS-III у больных снизился риск внезапной смерти в течение первых 6 месяцев – на 50%, и это значимое снижение продолжалось до 18 месяца. Назначение бисопролола сразу, не дожидаясь титрации иАПФ, привело к значимому снижению внезапных смертей. Внезапные смерти при втором и третьем функциональном клас-

се – это первая причина смерти у больных с сердечной недостаточностью. Поэтому основной вывод исследования SIBIS-III – это то, что врач может использовать технологию использования БАБ первыми, до назначения ингибиторов АПФ всегда, когда стоит проблема высокой вероятности внезапной смерти.

К вопросу назначения БАБ больному с недостаточностью кровообращения в стадии декомпенсации. В период декомпенсации абсолютное большинство докторов не назначают БАБ. Однако исследование COMET показало, что если больному до декомпенсации получал БАБ и продолжает получать его в период декомпенсации – это необходимо для больного. Поскольку в период декомпенсации нейроэндокринный дисбаланс становится главной причиной тяжелых нарушений ритма, и внезапной смерти и неуправляемого ухудшения состояния пациента. Безусловно, в применении БАБ накопилось огромное количество новых знаний. Это и разные технологии, и совершенно новый взгляд на использование БАБ в период декомпенсации больных. Поэтому БАБ сегодня еще раз подтвердили свою жизненную необходимость. Во-первых, их следует применять у всех пациентов с недостаточностью кровообращения. Во-вторых, соблюдать закон – БАБ титруются на повышение (то есть нет устоявшихся доз, дозы надо титровать на повышение). Необходимо также помнить, что первые недели титрации дозы на повышение очень тяжелые, потому что в этот период может ухудшиться состояние пациента. Через 3 недели наблюдается увеличение и фракции выброса, и улучшение самочувствия пациента. Но главное, конечно, состоит в том, что БАБ – это самый мощный способ снизить показатели внезапной смерти.

В реальной жизни артериальная гипертензия является самым частым сопутствующим спутни-

ком ишемической болезни сердца. Больной с АГ, страдающий ИБС в форме проявлений стенокардии, переживший инфаркт миокарда, обязан получать БАБ, потому что это снижает риск его смерти.

Профессор обратил внимание на продолжительности действия препарата. Если БАБ с короткой продолжительностью действия (4–6 часов), то в период завершения действия этого препарата, в период падения его концентрации в сыворотке крови начинается «раскачивание» нейрогормонального баланса пациентов. При снижении, например, концентрации атенолола в ответ будет увеличиваться уровень норадреналина, в равной мере будет увеличиваться и уровень ангиотензина II. Эти колебания не могут не сказаться негативно на жизни пациента, его состоянии и прогнозе. Вот почему, необходим взвешенный подход к назначению БАБ, и желательно назначать БАБ с большей продолжительностью действия для нивелирования «раскачивания» нейрогормонального баланса у пациентов. Поэтому главный вывод в этом вопросе: назначать БАБ с большей продолжительностью действия, и обязательно выходить во время титрации на максимально возможные дозы для конкретного пациента.

Также спикер обратил внимание на такой немаловажный аспект: целевым уровнем числа сердечных сокращений у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, является 55–60 ударов в мин. Поэтому одновременно решается две проблемы: назначение максимально возможной дозы БАБ и достижение целевого уровня числа сердечных сокращений.

Следует учитывать, что пациенты на терапии БАБ – это больные, имеющие выраженную ишемическую болезнь сердца. Как правило, это люди, которые должны находиться на диете №1 или даже №2, то есть с контролируемым объемом потребления холестерина. Это люди, которые получают со-



путствующую терапию, например, статины. Поэтому уровень воздействия БАБ нивелируется назначением статинов с соблюдением диеты нашими пациентами. Поэтому данная проблема требует весьма взвешенного и очень сбалансированного подхода.

В фармакотерапии пациентов ИБС предпочтение следует отдавать селективным БАБ пролонгированного действия. Этим требованиям отвечает высокоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор – бисопролол, удачно сочетающий в себе достоинства липо- и гидрофильных БАБ, длительный период полувыведения и небольшое число побочных эффектов.

Бисопролол имеет двойной путь выведения – метаболизм в печени и фильтрация в почках (сбалансированный клиренс), что создает возможность его применения при нарушении функции печени или почек.



Данные проведенных исследований показали, что применение бисопролола не только уменьшает выраженность клинической симптоматики, но и существенно улучшает прогноз. У больных со стабильной стенокардией количество и продолжительность проходящих эпизодов ишемии могут быть значительно уменьшены, отмечается снижение летальности, заболеваемости ИБС и улучшение общего состояния больных. Бисопролол способствует повышению толерантности к физической нагрузке в большей степени, чем атенолол и метопролол, он вызывает значимое повышение физической нагрузки и дозозависимое действие на ее переносимость. Показано, что бисопролол в значительно большей

степени, чем атенолол и метопролол, улучшает качество жизни больных и снижает тревожность, утомление. Очень важно, что бисопролол уменьшает сердечно-сосудистую летальность и риск развития фатального ИМ у больных высокого риска, подвергаемых кардиохирургическим вмешательствам.

Бипролол – первый бисопролол с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату Конкор.

Таким образом,  $\beta$ -адреноблокаторы в мировой и российской медицинской практике сегодня широко применяются в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Они признаются препаратами первого ряда в большинстве международных и национальных рекомендаций для лечения ИБС и АГ. Бисопролол и другие высокоселективные БАБ без ВСА рекомендованы в качестве основной терапии всех форм ИБС, включая больных с острым коронарным синдромом и перенесших ОИМ. Препараты этой группы являются средствами первого выбора для лечения больных со стенокардией, особенно больных, перенесших ИМ, так как они приводят к доказанному уменьшению смертности и частоты повторного ИМ.

В качестве дополнения к основному лечению могут также использоваться препараты метаболической терапии. Данные лекарственные средства, как следует из их названия, влияют на метаболизм сердечной мышцы, улучшая ее работу в условиях хронической ишемии. Одним из широко известных препаратов этой группы является триметазидин. Механизм его действия хорошо изучен, данный препарат рекомендован для лечения ИБС достаточно давно. Основным эффектом триметазидина является вызываемое им повышение устойчивости клеток сократительного миокарда к ишемическим



воздействиям путем изменения характера их метаболической активности. Влияя на биохимические процессы, происходящие в клетке, триметазидин способствует усилению аэробного гликолиза и блокирует  $\beta$ -окисление жирных кислот. Он также оказывает антигипоксическое, антиангинальное и кардиопротективное воздействие.

Прием триметазидина нормализует энергетический баланс в ишемизированных кардиомиоцитах, способствует повышению внутриклеточного содержания АТФ и поддержанию нормального гомеостаза. В кардиологической практике триметазидин показан для использования у больных с хронической ИБС для профилактики приступов стенокардии, а также при ишемической кардиомиопатии.

В России триметазидин остается популярным препаратом, и появление генериков триметазидина отражает сохраняющуюся потребность в использовании этого препарата.

В настоящее время в клинической практике при терапии ИБС многие специалисты используют метаболический цитопротектор – Римекор МВ (фармкомпания «STADA»).

В завершение мастер-класса Григорий Павлович подчеркнул: «Лечение ИБС будет более эффективным, если к базовой терапии добавить препараты, замедляющие развитие коронарного атеросклероза; препараты, улучшающие функцию мембраны клетки, и препараты, контролируемые продолжительность диастолы. Эти три принципа приведут к стабилизации состояния пациента, улучшению качества и продлению его жизни». ■

Подготовила Айгуль Рахметова

# Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры



Елисеев М.С.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, г. Москва

Статья посвящена обсуждению новых рекомендаций по диагностике и лечению подагры, созданных в рамках международной программы «3е инициатива».

Всего несколько месяцев назад были опубликованы международные рекомендации по лечению и диагностике подагры [1]. Цель данной статьи – ознакомить читателей с основными положениями рекомендаций и коротко обсудить их.

Основной задачей при создании рекомендаций была попытка максимально адаптировать их для применения в клинической практике, дав простые ответы на наиболее актуальные и часто встречающиеся вопросы, возникающие при диагностике и лечении больных подагрой. Данная задача решалась в рамках так называемой 3е инициативы (Evidence, Expertise, Exchange), планируемой как многонациональное сотрудничество, направленное на разработку практических рекомендаций по ревматологии, касающихся исключительно клинических проблем [2–4].

В создании рекомендаций приняли участие ревматологи 14 стран Европы, Южной Америки и Океании. В первом этапе участвовали 474 практикующих ревматолога, 78 из них сформировали 12 научных комитетов, представляющих все страны-участницы, и были делегированы для голосования, в результате которого были сформированы путем Дельфийского метода 10 ключевых клинических вопросов, относящихся к диагностике и лечению подагры (см. ниже). Затем по каждому вопросу была изучена литература из основных медицинских баз: Medline, Embase, Cochrane CENTRAL, публикаций Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) за 2010–2011 гг. Соответствующие исследования были рассмотрены и обобщены, и затем, после обсуждения и голосования, подготовлен окончательный вариант рекомендаций. Каждый пункт

оценивался по уровню доказательности, по каждому пункту рассчитывался средний уровень согласия по 10-балльной шкале, где 10 баллов соответствовали полному согласию с окончательной формулировкой.

## Десять клинических вопросов в рамках 3е инициативы

1. В каких случаях диагноз подагры может быть выставлен на основании клинической картины с применением или без применения лабораторных тестов или методов визуализации и когда необходима идентификация кристаллов?
2. Должны ли мы проводить обязательный скрининг больных с гиперурикемией и/или диагнозом подагры на наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний?
3. Какова роль глюкокортикоидов (ГК), колхицина и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ингибиторов интерлейкина 1 (ИЛ1) и парацетамола в лечении острой подагры?
4. Какие изменения образа жизни (например, диета, ограничение потребления алкоголя, уменьшение массы тела, отказ от курения и/или занятия лечебной физкультурой) являются эффективными для лечения и профилактики подагры?
5. Каковы эффективность, соотношение стоимость/эффективность и безопасность уратснижающих препаратов (аллопуринола, фебуксостата, пегури-



казы, бензбромарона и пробенецида) в лечении подагры? Какую последовательность или комбинацию уратснижающих препаратов рекомендовать?

6. Какое лечение является наилучшим для предотвращения острого приступа при проведении уратснижающей терапии и как оно должно проводиться? Каково оптимальное время начала уратснижающей терапии после острого приступа подагры?
7. Как сопутствующие заболевания (например, метаболический синдром, кардиоваскулярные желудочно-кишечные болезни, гастроинтестинальные заболевания и почечная недостаточность) влияют на выбор при подагре конкретных препаратов (например, колхицина, аллопуринола и других уратснижающих средств) при остром приступе артрита, хронической подагре и для профилактики острого приступа артрита?
8. Какой должна быть цель лечения и как должны пациенты с подагрой наблюдаться в динамике (например, сообщенный пациентом результат (исход), клинические, биохимические данные и/или методы визуализации)?
9. Как следует справляться с тофусами?
10. Можем ли мы предотвратить подагрический артрит, поражение почек и сердечно-сосудистые события, снижая сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) у пациентов с бессимптомной гиперурикемией? Если да, то какими должны быть целевые уровни?

Сразу хочется отметить, что рекомендации отличаются максимальной лаконичностью: они изложены всего в 10 пунктах, из которых один посвящен диагностике заболевания, два – сопутствующим заболеваниям, шесть – лечению подагры и последний пункт – коррекции бессимптомной гиперурикемии. Для сравнения, наиболее широко используемые в мире рекомендации по диагностике подагры EULAR, опубликованные в 2006 г., включали 10 пунктов, аналогичные рекомендации по лечению – 13 пунктов [5, 6]. В других рекомендациях, опубликованных под эгидой ACR, состоящих из двух частей, суммарно приводится 13 ключевых позиций [7, 8], в модифицированных рекомендациях EULAR – 26 позиций (10 посвящены диагностике и 16 – лечению подагры) [9]. Еще одно важное отличие от других существующих рекомендаций – попытка дать ответ на принципиальные вопросы, которые считают самыми важными именно практикующие врачи, а не универсальные указания, основанные исключительно на мнении экспертов.

Коротко обсудим каждый пункт рекомендаций.

**1. Идентификация кристаллов должна быть выполнена для установления определенного диагноза подагры; если это невозможно, диагноз подагры может быть подтвержден наличием классических клинических признаков (таких как острый артрит I плюснефалангового сустава (ПлФС), тофусы, быстрый ответ**

**на колхицин) и/или выявлением характерных признаков при томографии. Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 8,8 (SD 1,6).**

Первая часть этого пункта не вызывает каких-либо сомнений, учитывая, что идентификация кристаллов моноурата натрия – общепризнанный «золотой стандарт» диагностики подагры и быть безапелляционно уверенным в диагнозе подагры можно только в случае их выявления [10]. По сути, и утверждение, что диагноз подагры может быть выставлен на основании классических признаков, можно считать в какой-то степени заимствованным из других рекомендаций. Так, два пункта рекомендаций EULAR по диагностике подагры посвящены возможности установления диагноза подагры на основании характерных клинических изменений, хотя в них делается акцент на неспецифичность таких признаков (интермиттирующее воспаление I ПлФС и гиперурикемия; острая атака артрита с быстрым развитием выраженной боли и воспаления, достигающая максимума в течение 6–12 ч., особенно при эритеме) [5]. Не является откровением и возможность использовать в качестве диагностического теста быстрый ответ на колхицин: этот пункт в числе одного из четырех был включен еще в Нью-Йоркские классификационные критерии подагры 1967 г. [11]. Однако подобный эффект может наблюдаться и при назначении колхицина больным с пирофосфатной артропатией, что также предполагает необходимость идентификации кристаллов у каждого больного.

Требует пояснения и возможность применения у больных подагрой магнитно-резонансной томографии (МРТ). Действительно, давно известно, что формирование тофусов может происходить уже в самом дебюте подагры и даже до появления типичных признаков артрита [12], однако изображение тофусов, обнаруженных при МРТ, по своей характеристике варибельно, что осложняет трактовку результатов. Кроме того, наряду с МРТ рассматривается возможность включения в новые классификационные критерии подагры ультразвукового исследования (УЗИ). И хотя чувствительность УЗИ уступает МРТ, простота, дешевизна и доступность метода делают его весьма перспективным для ранней диагностики подагры [13].

**2. У пациентов с подагрой и/или гиперурикемией должна быть определена почечная функция и рекомендуется оценка факторов кардиоваскулярного риска. Уровень доказательности – 2с, уровень согласия – 8,4 (SD 2,1).**

Ценность этой рекомендации подтверждают данные множества крупных исследований. Так, относительный риск развития подагры у больных с хронической болезнью почек намного выше популяционного [14], при наличии гиперурикемии чаще регистрируются случаи терминальной почечной недостаточности [15], а смертность у больных с хронической болезнью

почек при наличии подагры увеличивается четырехкратно [16]. Наконец, необходимость коррекции дозы при приеме больными подагрой аллопуринола, колхицина и НПВП предполагает мониторинг скорости клубочковой фильтрации.

С другой стороны, по данным 25-летнего проспективного исследования подагра, в отличие от гиперурикемии, не являлась предиктором терминальной почечной недостаточности [17].

Не менее важной представляется обязательная оценка факторов кардиоваскулярного риска, частота выявления которых при подагре очень высока [18, 19], что может обуславливать высокий уровень кардиоваскулярной смертности у больных подагрой [20].

**3. При остром приступе подагры следует назначать низкие дозы колхицина (до 2 мг в день), НПВП и/или ГК (внутрисуставно, перорально или внутримышечно в зависимости от сопутствующих заболеваний и риска неблагоприятных реакций). Уровень доказательности – 1b, уровень согласия – 8,9 (SD 2,1).**

Данная формулировка при всей своей лаконичности представляется оптимальной. Доказано, что все перечисленные группы препаратов могут с успехом применяться для купирования приступа подагрического артрита, при этом низкие дозы колхицина не менее эффективны, чем высокие, при лучшем профиле безопасности [21], эффективность различных НПВП (как селективных, так и неселективных) сопоставима, не различается также и эффективность НПВП и системного применения ГК при схожем профиле безопасности [22, 23]. В рекомендации не сказано о возможности применения для купирования артрита ингибиторов ИЛ1, что может быть особенно актуально при наличии противопоказаний к применению НПВП, ГК и колхицина [24].

**4. Пациентам следует рекомендовать здоровый образ жизни, включая снижение избыточной массы тела, регулярное выполнение физических упражнений, отказ от курения, отказ от излишнего приема алкоголя и подслащенных сахаром напитков. Уровень доказательности – 5, уровень согласия – 8,5 (SD 1,7).**

Не ставя под сомнение данное утверждение, следует отметить низкий уровень его доказательности. Так, данных объективных исследований, подтверждающих, что вмешательство в образ жизни может благоприятно повлиять на течение заболевания, нет. До сих пор есть только одно небольшое исследование, показавшее, что низкокалорийная диета с обычным количеством белка у больных подагрой помимо уменьшения массы тела может приводить к снижению сывороточного уровня МК и частоты приступов артрита [25]. В другой недавней работе было показано, что прием сухого обе-

жиренного молока может снижать частоту приступов артрита в той же степени, что и две молочные фракции (гликомакропептид и экстракт молочного жира G600) [26]. В целом же можно говорить о том, что в этот пункт рекомендаций были экстраполированы некоторые постулаты современного отношения к отдельным компонентам образа жизни, сформированные на основании крупных эпидемиологических исследований.

**5. Аллопуринол должен быть препаратом первой линии уратснижающей терапии; в качестве альтернативы могут использоваться урикозурики (например, бензбромарон, пробенецид) или фебуксостат; уриказы в качестве монотерапии должны рассматриваться только у больных с тяжелой подагрой, у которых все другие формы терапии неэффективны или противопоказаны. Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 9,1 (SD 1,3).**

Казалось бы, ничто не мешает рассматривать урикозурики и фебуксостат как препараты первой линии терапии. Так, бензбромарон был эффективен у пациентов, которые не могли достичь целевого уровня МК при терапии аллопуринолом [27], а при назначении средних доз препаратов (100 мг бензбромарона и 300 мг аллопуринола) целевой уровень МК достигался при приеме бензбромарона в два раза чаще [28]. Точно так же фебуксостат в дозах от 80 до 240 мг/сут. был более эффективен, чем аллопуринол по 300 мг/сут. при нормальной почечной функции и 100–200 мг/сут. при ее снижении при схожем профиле безопасности [29–31]. Более того, в отличие от аллопуринола, титровать дозу бензбромарона и фебуксостата не требуется. Тем не менее высокая стоимость этих препаратов в сравнении с аллопуринолом, относительно высокая частота поражения печени при назначении бензбромарона позволяют рассматривать именно аллопуринол в качестве препарата первой линии терапии.

Высокая эффективность пеглотиказы отчасти нивелируется плохой переносимостью и частыми обострениями артрита [32]. Препараты уриказы следует применять только у отдельных пациентов с подагрой в случае отсутствия других терапевтических возможностей; они могут быть показаны больным с лейкоемией, лимфомой, солидными злокачественными образованиями, которые получают противоопухолевую терапию, приводящую к гиперурикемии.

**6. Когда назначается уратснижающая терапия, пациент должен быть проинструктирован о возможном риске обострений артрита и их терапии. Профилактика должна проводиться при помощи колхицина (до 1,2 мг/сут.), а при наличии противопоказаний для его назначения или плохой переносимости могут быть использованы НПВП или низкие дозы ГК. Продолжительность профилактики зависит**



от индивидуальных особенностей пациента. *Уровень доказательности – 5, уровень согласия – 8,1 (SD 2,1).*

Увеличение частоты приступов артрита после начала уратснижающей терапии в течение первых недель, иногда месяцев, остается одной из основных проблем терапии подагры. Увеличение частоты приступов не зависит от выбора конкретного препарата, может наблюдаться при назначении аллопуринола, фебуксостата, пробенецида, пеглотиказы [33–35] и не должно быть для пациента неожиданным.

Данных о возможности предотвращать обострения артрита при назначении антигиперурикемической терапии очень мало. Как препарат выбора при их профилактике в настоящее время рассматривается колхицин. Всего два рандомизированных контролируемых исследования показали возможность уменьшения частоты приступов артрита при использовании его в низких дозах (0,6–1,5 мг/сут.) в течение 3–6 мес. после начала антигиперурикемической терапии в сравнении с плацебо [36, 37]. Доказательств, что НПВП и ГК могут быть эффективны для профилактики обострений при инициации антигиперурикемической терапии, пока нет, и при их назначении с этой целью мы можем опираться лишь на собственный опыт.

Длительность терапии должна подбираться индивидуально, может зависеть от скорости достижения нормоурикемии, частоты приступов артрита, наличия и размеров тофусов. Нет консенсуса относительно того, когда после приступа артрита следует начинать антигиперурикемическую терапию. Принято инициировать прием антигиперурикемических препаратов не ранее чем через 2–4 нед. после полного купирования приступа артрита, начиная с низких доз, постепенно увеличивая дозу до достижения целевого уровня МК в сыворотке, при тщательном мониторинге уровня МК, почечной функции и неблагоприятных реакций [38], но это не подтверждено данными исследований.

**7. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью аллопуринол может быть использован при тщательном мониторинге неблагоприятных реакций, с назначения низкой начальной дозы (50–100 мг) и титрованием до достижения целевого сывороточного уровня МК. Фебуксостат и бензбромарон – альтернативные препараты, которые могут быть использованы без регулирования дозы. *Уровень доказательности – 4, уровень согласия – 8,5 (SD 1,7).***

Эта рекомендация поддерживает постепенно укрепляющееся мнение, что дозы аллопуринола у больных подагрой со сниженной почечной функцией могут превышать обычно рекомендуемые. Два небольших исследования показали, что постепенное увеличение дозы аллопуринола у больных со сниженной функцией почек позволяет чаще достигать целевого уровня МК без серьезных неблагоприятных реакций [39, 40]

по сравнению со стандартной схемой дозирования [41]. Есть данные, что у больных подагрой со сниженной функцией почек фебуксостат [30, 31] и бензбромарон [42] чаще, чем аллопуринол, позволяют достигать целевого уровня МК. Возможно и сочетанное назначение аллопуринола и бензбромарона, за исключением случаев тяжелой почечной недостаточности [43].

**8. Цель лечения – сывороточный уровень МК ниже 0,36 ммоль/л (6 мг/дл) и, в конечном счете, отсутствие атак подагрического артрита и рассасывание тофусов; мониторинг должен включать контроль сывороточного уровня МК, частоты приступов артрита и размеров тофусов. *Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 9,0 (SD 1,8).***

В формулировку включены две цели лечения, дополняющие друг друга. Есть достаточно доказательств, что сывороточный уровень МК коррелирует с частотой приступов артрита, ростом тофусов, а снижение этого показателя приводит к урежению острых приступов артрита и уменьшению тофусов. При этом за точку насыщения принято принимать указанный уровень МК (0,36 ммоль/л), однако нет никаких доказательств, что целью терапии не следует считать более низкие уровни МК и для определения оптимального значения этого показателя данных пока недостаточно [44]. Та же целевая сывороточная концентрация МК указана и в рекомендациях EULAR [6], однако рекомендации по лечению подагры Британского общества ревматологов и Британского общества лиц, оказывающих профессиональную медицинскую помощь в области ревматологии, предлагают считать целью лечения более низкий уровень МК (0,3 ммоль/л) [45].

Рекомендация также не определяет и конкретных инструментов оценки. Так, нет ответа, насколько часто должен проводиться мониторинг, что считать за типичный приступ артрита у больных с хроническим артритом (например, частота приступов может быть невелика, но их продолжительность может быть длительной, часто при слабой или умеренной интенсивности боли), достаточно ли визуальной оценки наличия подкожных тофусов или для контроля за их уменьшением необходимо проведение инструментальных методов исследования.

**9. Для устранения тофусов следует обеспечить устойчивый сывороточный уровень МК, предпочтительно ниже 0,30 ммоль/л (5 мг/дл); оперативное лечение требуется лишь в отдельных случаях (например, при компрессии нервов или других мягких тканей, а также при развитии инфекции). *Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 9,2 (SD 1,4).***

Чем ниже уровень МК, тем выше скорость, с которой тофусы уменьшаются в размерах, что указывает на необходимость более низкого целевого уровня МК при наличии тофусов [46]. Каких-либо серьезных ис-

следований, посвященных хирургическому лечению тофусов, нет, и с мнением экспертов, сформулированном в рекомендации, трудно не согласиться. Кроме того, при хирургическом удалении тофусов часто развиваются осложнения в виде плохо заживающих свищевых ходов, а также некротических изменений в области наложенных швов [47].

**10. Фармакологическое лечение бессимптомной гиперурикемии для профилактики подагры, заболеваний почек или сердечно-сосудистых событий не рекомендуется. Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 8,6 (SD 2,5).**

Учитывая, что исследования, посвященные профилактике подагры или сердечно-сосудистых заболеваний путем коррекции гиперурикемии, отсутствуют, а влияния на скорость клубочковой фильтрации прием аллопуринола не оказывал у пациентов ни с исходно нормальной, ни со сниженной функцией почек [48–50], этот пункт рекомендаций на сегодняшний день полностью оправдан.

Нет сомнений, что подагра – болезнь, которая должна быть в подавляющем большинстве случаев излечима или контролируема. Тем не менее качество ведения больных до сих пор по разным причинам оставляет желать лучшего. Безусловно, представленные рекомендации не позволяют ответить на все стоящие перед клиницистом вопросы, и нет уверенности, что они превосходят опубликованные ранее. Но, тем не менее, можно надеяться, что их потенциальная польза будет реализована и позволит улучшить работу практических врачей по диагностике, лечению и профилактике подагры.

**Прозрачность исследования**

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование. ■*

**Список литературы**

1. Sivera F, Andres M., Carmona L., et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(2): 328–35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.
2. Visser K., Katchamart W., Loza E., et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(7): 1086–93. DOI: 10.1136/ard.2008.094474.
3. Machado P, Castrejón I., Katchamart W., et al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan; 70(1): 15–24. DOI: 10.1136/ard.2010.130625.
4. Whittle S.L., Colebatch A.N., Buchbinder R., et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51(8): 1416–25. DOI: 10.1093/rheumatology/kes032. Epub 2012 Mar 24.
5. Zhang W., Doherty M., Pascual E., et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2006 Oct; 65(10): 1301–11. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.055251.
6. Zhang W., Doherty M., Bardin T., et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2006 Oct; 65(10): 1312–24. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.055269.
7. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P., et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Oct; 64(10): 1431–46. DOI: 10.1002/acr.21772.
8. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D., et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Oct; 64(10): 1447–61. DOI: 10.1002/acr.21773.
9. Hamburger M., Baraf H.S., Adamson T.C., et al. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med.* 2011 Nov; 123(6 Suppl 1): 3–36. DOI: 10.3810/pgm.2011.11.2511.
10. Барскова В.Г. Рациональные подходы к диагностике подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). *Современная ревматология.* 2007; (1):10–2. (Barskova V.G. Rational approaches to diagnosing gout (according to the European League Against Rheumatism Guidelines). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2007; (1):10–2. (In Russ.)). DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2007-432.
11. Decker J.L. Report from the subcommittee on diagnostic criteria for gout. In: Bennett P.H., Wood P.H.N., editors. *Population studies of the rheumatic diseases – Proceedings of the third International Symposium New York, June 5–10, 1966.* Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1968. P. 385–7.

*Полный список литературы находится в редакции*

*Впервые опубликовано в журнале «Научно-практическая ревматология», 52(2), 2014, стр. 141–146.*



# Современные аспекты фармакотерапии ИБС

Ишемическая болезнь сердца широко распространена во всем мире и занимает одно из ведущих мест в структуре инвалидности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Ведение пациентов с симптомами стабильной ишемической болезни сердца и выбор оптимальных лекарственных средств представляет сложную задачу. Именно этим объясняется проявленный интерес практических врачей к мастер-классу «Эволюция представлений о лечении ИБС: от рекомендаций к практике», проведенному проф. Г.П. Арутюновым\* в рамках VII Международного конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан». Цель проведения мастер-класса – рассмотрение современных позиций терапии с учетом опубликованных Рекомендаций по лечению больных со стабильной коронарной болезнью сердца (European Society of Cardiology – ESC, 2013), со стабильной ИБС (American College of Cardiology/American Heart Association – ACC/AHA, 2012), с ХСН (Национальные рекомендации ВНОК, четвертый пересмотр – 2012).



Докладчик отметил, что проблемы, связанные с лечением ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений, остаются актуальными для многих стран, требуя разработки и внедрения в клиническую практику новых подходов к диагностике и лечению этого заболевания.

В последние годы парадигма лечения пациентов с ИБС претерпевает изменения, связанные с эволюцией понимания патогенеза этого заболевания. Сегодня в фокусе внимания исследователей и врачей находятся не только атеросклеротические изменения в коронарных сосудах, но и степень эндотелиальной дисфункции, состояние микроциркуляторного русла, которые приводят к ишемическим изменениям, происходящим на клеточном уровне.

Соответственно, в стратегии медикаментозного лечения пациен-

тов с ИБС наблюдается смещение акцентов в сторону инновационных подходов, обеспечивающих не только эффективный коронарный кровоток и микроциркуляцию, но и поддержание энергетических процессов на уровне кардиомиоцитов. Результаты исследований в этой области и основанные на них изменения в официальных рекомендациях свидетельствуют о том, что внедрение таких подходов в клиническую практику в перспективе приобретут решающее значение в оптимизации терапии пациентов с ИБС.

Профессор Г.П. Арутюнов подчеркнул, что сегодня оптимальная терапия ИБС должна быть многоэтапной, комплексной и включать все доступные подходы, позволяющие влиять на механизмы возникновения ишемии миокарда в различных клинических ситуациях.

В 2013 г. на конгрессе Европей-

ского общества кардиологов (ESC) в г. Амстердаме (Нидерланды) были представлены новые рекомендации по лечению стабильной ИБС. По сравнению с предыдущей версией (2006) в новом руководстве были пересмотрены современные представления о клинических проявлениях коронарного атеросклероза и патогенетических основах ИБС, что повлекло существенные изменения в рекомендациях, относительно методов диагностики и подходов к лечению пациентов с этим заболеванием. В соответствии с руководством ESC по лечению ИБС (2006), в фокусе внимания находились гемодинамически значимые стенозирующие атеросклеротические изменения в коронарных артериях, на уменьшение выраженности которых и была направлена терапия. Главной причиной симптомов ишемии миокарда у пациентов с ИБС считали обструкцию коронарной артерии атеросклеротической бляшкой и связанное с ней нарушение коронарного кровотока. При этом ишемию определяли как дисбаланс между доставкой и потребностью миокар-

*Арутюнов Григорий Павлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Российского НИУ им. Н.И. Пирогова, Президент Евразийской Ассоциации Терапевтов, вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов, член правления общества специалистов по сердечной недостаточности, Заслуженный врач РФ (г. Москва)*

да в кислороде, возникающий из-за снижения коронарного кровотока вследствие стеноза коронарных артерий. Стремление уменьшить или устранить стеноз коронарных артерий для восстановления коронарного кровотока способствовало более широкому внедрению методов реваскуляризации миокарда, назначению статинов, гемодинамических антиангинальных препаратов. Как следствие, за последние годы регистрируется значительное улучшение контроля стенокардии и качества жизни пациентов. Однако широкое применение вышеперечисленных препаратов, а также хирургических и интервенционных методов лечения ИБС не решило проблемы эффективного контроля стенокардии, так как ангинальные приступы могут сохраняться даже после реваскуляризации и на фоне оптимальной гемодинамической терапии.

В связи с этим возникает вопрос – в чем причина возникновения ишемии миокарда в условиях восстановленного коронарного кровотока? Докладчик привел научные данные, которые свидетельствуют о мультифакторности ИБС и позволяют сделать простой вывод: атеросклеротическая обструкция коронарных артерий – не единственная причина ишемии при ИБС. Другими механизмами возникновения ишемии миокарда могут быть локальный или диффузный вазоспазм, микрососудистая дисфункция и снижение выработки энергии на уровне кардиомиоцита. Выявить ведущий механизм у каждого конкретного больного ИБС достаточно сложно, однако неоспоримой сегодня является установка, что в фокусе терапевтического вмешательства должен находиться кардиомиоцит.

Эта позиция и новое понимание патогенеза стабильной ИБС отражены в рекомендациях ESC (2013). В рекомендациях также рассматриваются показания к применению, взаимодействия и побочные эффекты основных лекарственных препаратов, оцениваются возможные осложнения при лечении больных стабильной ИБС.

Профессор Г.П. Арутюнов обозначил две основные цели лечения

больных ИБС (уменьшение симптомов и предотвращение сердечно-сосудистых осложнений) и ознакомил с основными принципами терапии больных с хронической ИБС.

Лечение больных должно быть комплексным и включать в себя: воздействие на факторы риска и образ жизни пациента, включая нейropsychологический статус, его физическую активность, сопутствующие заболевания. Необходимо использовать индивидуально подобранные схемы терапии с учетом функционального класса (ФК) пациента, эффективности разовой и суточной дозы лекарственного средства; возможности развития побочных эффектов, толерантности, синдрома отмены. Обязательно следует проводить динамический контроль за эффективностью и безопасностью лечения и своевременно его корректировать (отмена или замена препарата, изменение дозы).

Для улучшения прогноза и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений необходимо использовать антитромбоцитарные, гиполипидемические препараты и ингибиторы АПФ.

Докладчик обратил внимание аудитории, что терапию антиангинальными препаратами следует проводить длительно, непрерывно, а не короткими курсами. Оценка лечения должна основываться на клинических показателях и результатах объективных инструментальных методов (пробы с физической нагрузкой, амбулаторное холтеровское мониторирование электрокардиографии, ЭКГ, и др.) в связи с возможной безболевым ишемией миокарда. Следует начинать с монотерапии, достигая максимально эффективной и хорошо переносимой дозировки препарата. В случае недостаточного эффекта необходимо сочетание нескольких антиангинальных лекарственных средств. Не все комбинации дают суммарный эффект, поэтому при переходе с монотерапии на комбинированную следует применять препараты разнонаправленного гемодинамического и цитопротективного действия.

В профилактике приступов стенокардии на первое место при ком-

бинированной медикаментозной и реваскуляризирующей стратегии обычно выходят лекарственные средства, снижающие нагрузку на сердце и потребность миокарда в кислороде и улучшающие перфузию миокарда. Широко применяются органические нитраты,  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК).

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

Профессор Г.П. Арутюнов напомнил об установленном еще во Фремингемском исследовании (1987) взаимовлиянии частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ИБС. Опубликованные результаты двух десятков крупных эпидемиологических исследований свидетельствовали о том, что повышенная ЧСС представляет собой независимый фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. В связи с этим в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ в клинической практике (2007 г.) повышенная ЧСС была включена как фактор риска наряду с артериальной гипертонией, сахарным диабетом, атерогенной дислипидемией, курением. Контроль ЧСС остается одним из главных подходов к лекарственной противоишемической терапии у больных с хроническим течением ИБС. В соответствии с современными клиническими рекомендациями препаратами первого ряда для лечения таких больных остаются  $\beta$ -блокаторы.

Наличие определенных ограничений в использовании стандартных антиангинальных и антиишемических препаратов обуславливает интерес к применению более современных лекарственных средств, в частности, ивабрадина – ингибитора If-каналов клеток синусового узла, селективно урежающего синусовый ритм.

Ивабрадин зарегистрирован в настоящее время для лечения больных со стенокардией в комбинации с БАБ или как альтернатива при их



непереносимости. В рекомендациях ESC 2013 г. по диагностике и лечению стабильной стенокардии ивабрадин включен в перечень основных антиангинальных препаратов. У 1507 пациентов с ИБС, сохраняющимися приступами стенокардии и ФВ <40%, из исследования BEAUTIFUL, ивабрадин снизил на 24% комбинированную конечную точку: сердечно-сосудистая смертность, госпитализации по поводу инфаркта миокарда и сердечной недостаточности; и на 42% снизил риск развития инфаркта миокарда.

Этот эффект был более выражен для пациентов с ЧСС >70 ударов в минуту.

Разный механизм действия ивабрадина и БАБ позволяет их комбинировать и ожидать хороший аддитивный эффект в предупреждении приступов стенокардии и развития нежелательных эффектов. Доказательства клинической успешности и абсолютной безопасности данной комбинации были продемонстрированы в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ASSOCIATE у больных (n=889) с подтвержденной ИБС (стенокардией) и положительными результатами тестов с ФН. Присоединение ивабрадина в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки (у 87% пациентов) или 5 мг 2 раза в сутки (у 13% пациентов) к терапии БАБ – атенололом в дозе 50 мг/сут. через 4 мес. – сопровождалось 3-кратным повышением переносимости ФН и 2-кратным уменьшением частоты приступов стенокардии в неделю. Что это дает больному со стенокардией? Расширение режима двигательной активности – вместо одного лестничного пролета он сможет подняться на три и пройти в 3 раза большее расстояние, чем он проходил, принимая БАБ в монотерапии. Комбинация ивабрадина + БАБ хорошо переносилась, нежелательные явления – 1,1%.

Для оценки особенностей лечения больных стабильной стенокардией в российской клинической практике и эффективности и безопасности нового брадикардического препарата ивабрадина под эгидой Всероссийского научного общества

кардиологов (ВНОК) была организована национальная программа АЛЬТЕРНАТИВА (исследование антиангинальной эффективности и переносимости Кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией). Программа АЛЬТЕРНАТИВА включала 2 этапа – эпидемиологический и клинический. В рамках первого этапа программы – эпидемиологического – изучалась современная терапия стабильной стенокардии в амбулаторных условиях, и был проведен мониторинг ЧСС у этого контингента больных ИБС. Основные задачи эпидемиологического этапа программы включали характеристику популяции больных стабильной стенокардией с определением ЧСС; изучение современных методов терапии; оценку влияния стенокардии на повседневную активность больных (качество жизни). Вторая (клиническая) часть программы предполагала проведение исследования антиангинальной эффективности и переносимости Кораксана (ивабрадина) и оценку качества жизни больных стабильной стенокардией. По результатам исследования было сделано заключение о том, что Кораксан обеспечивает быстрое и достоверное снижение ЧСС, более выраженное при более высоком исходном уровне ЧСС: у пациентов с исходной ЧСС >80 уд./мин. – на 25 уд./мин., у пациентов с ЧСС <80 уд./мин. – на 14 уд./мин. Снижение ЧСС сопровождается значительным уменьшением количества приступов стенокардии и принимаемых таблеток нитроглицерина. Кораксан позволяет существенно повысить качество жизни пациентов с ИБС по всем шкалам Сиэтлского опросника качества жизни больных стенокардией (Seattle Angina Questionnaire, SAQ). В ходе исследования была также показана хорошая переносимость лечения.

В клинической практике антиангинальная и антиишемическая эффективность ивабрадина была продемонстрирована и в других крупномасштабных исследованиях. Оценивались данные о частоте приступов стенокардии, количестве потребляемого нитроглицерина ко-

роткого действия и ЧСС (в 5 рандомизированных исследованиях больные со стабильной стенокардией получали 5; 7,5 мг ивабрадина в течение 3 или 4 месяцев). Подгруппы были определены в зависимости от возраста, пола, характеристики заболевания и сопутствующих заболеваний (тяжесть стенокардии, наличие перенесенного инфаркта миокарда, цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета, бронхиальной астмы/хронической обструктивной болезни легких, заболеваний периферических сосудов). Ивабрадин уменьшал частоту приступов стенокардии на 59,4% и количество принятого нитроглицерина на 53,7%. Препарат хорошо переносился во всех подгруппах. Антиангинальная эффективность ивабрадина была одинакова независимо от тяжести стенокардии и наличия сопутствующих заболеваний. В исследованиях лекарственных взаимодействий было показано отсутствие каких-либо клинически значимых взаимодействий между ивабрадином (Кораксан) и следующими препаратами: дигоксин, симvastатин, атенолол, амлодипин, лацидипин, варфарин, ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопризол), так как Кораксан не влиял на метаболизм и плазменные концентрации цитохрома P450 3A4, участвующего в метаболизме указанных препаратов.

Для лечения пациентов с сердечной недостаточностью доказательная база ивабрадина базируется на результатах международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования SHIFT с участием 6858 больных с ХСН II–IV NYHA, ЧСС >70 ударов в минуту и ФВ <35%. Пациенты были разделены на группы принимающих ивабрадин (доза титровалась до 7,5 мг (max)) 2 раза в сутки или плацебо в дополнение к терапии диуретиками (84%), дигоксином (22%), ИАПФ (79%), БРА (14%), бета-блокаторами (90%) и АМКР (60%). Длительность наблюдения составила 23 месяца. Исследование показало снижение на 18% (p<0,0001) относительного риска по первичной конечной точке:

сердечно-сосудистая смертность и госпитализации по поводу ХСН; и снижение риска госпитализаций по поводу ХСН на 26%. Ивабрадин также способствовал улучшению функции левого желудочка и качества жизни пациентов.

Учитывая, что повышенная ЧСС >70 ударов в минуту является ФР неблагоприятного клинического течения и прогноза при ХСН ивабрадин в рекомендациях ESC 2012 по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности был отнесен к препаратам, которые следует назначить с классом рекомендованности IIa и уровнем доказательности B.

Включение в схему терапии ХСН ивабрадина рекомендовано любому пациенту с ХСН, синусовым ритмом и ЧСС >70 уд./мин. для дополнительного снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций в связи с обострением ХСН и уменьшения клинической симптоматики. Ивабрадин может быть назначен независимо от предшествующей терапии, включая БАБ, и при любой интенсивности базовой терапии, согласно алгоритмам лечения пациентов с ХСН и синусовым ритмом. По возможности, до назначения ивабрадина нужно сделать попытку титрования дозы БАБ. Если по каким-либо причинам пациент с ХСН не может получать БАБ, то ивабрадин может быть назначен вместо БАБ. Стартовая доза ивабрадина – 5 мг 2 раза в день, с увеличением через 2 недели до 7,5 мг 2 раза в сутки. Пациентам старше 75 лет прием ивабрадина следует начинать с 2,5 мг 2 раза в сутки с увеличением до 5 мг 2 раза в сутки через 2 недели.

Говоря о комплексной терапии ИБС, профессор Арутюнов заметил, что каковы бы не были причины ишемии, клинические симптомы заболевания начинают развиваться с кардиомиоцита. Недостаточное поступление кислорода в кардиомиоцит всегда приводит к дефициту энергии, т.е. снижению синтеза АТФ. Именно дефицит энергии ведет к нарушению работы ионных каналов клетки, избыточному накоплению и перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция, накоплению недо-

окисленных продуктов и свободных радикалов, ацидозу и повреждению внутриклеточных мембран. Эти патологические изменения в кардиомиоцитах обуславливают симптомы, которые хорошо знакомы врачам: боль, снижение сократительной функции миокарда, нарушения сердечного ритма.

Таким образом, сегодня понимание патогенеза ИБС подверглось существенным дополнениям и патофизиологической основой ишемии считается возникновение дисбаланса между продукцией и потребностью миокарда в энергии. Соответственно, все лечебные мероприятия должны быть направлены на восстановление этого баланса и устранение ишемических изменений непосредственно в клетках миокарда. Докладчик сказал, что доктора должны помнить об этом, выбирая терапию пациенту с ИБС.

Для устранения дефицита энергии в миокарде существуют два пути. Первый – снижение потребности миокарда в АТФ за счет уменьшения работы сердца. Этот механизм свойствен β-адреноблокаторам, ивабрадину, блокаторам кальциевых каналов, которые снижают частоту сердечных сокращений и уменьшают постнагрузку. Второй путь – увеличение синтеза АТФ непосредственно в кардиомиоцитах. Этим механизмом обладает триметазидин, который, действуя непосредственно на кардиомиоцит, оптимизирует терапию ИБС. Для уменьшения ишемии и достижения оптимального контроля стенокардии важны оба подхода.

На сегодняшний день именно триметазидин модифицированного высвобождения, с учетом данных контролируемых исследований, входит в Европейские, Американские и Российские рекомендации для повышения эффективности терапии ИБС и ХСН. Триметазидин используется в кардиологии более 40 лет. Фармацевтической компанией «Лаборатории Сервьё» (Франция) разработана лекарственная форма – таблетки с модифицированным высвобождением действующего вещества триметазида под торговым названием Предуктал®MR.

Применению триметазида при ИБС посвящено свыше 30 ключевых клинических исследований с участием более 8 тыс. пациентов, несколько мета-анализов, ряд региональных исследовательских программ. В ряде исследований была показана эффективность триметазида у больных с ИБС в режиме монотерапии. В исследовании TEMS триметазидин и пропранолол были одинаково эффективны по влиянию на клинические показатели ИБС и толерантность к физической нагрузке, а в другом исследовании триметазидин не уступал в режиме монотерапии нифедипину, не оказывая влияния на частоту сердечных сокращений и артериальное давление. На фоне приема триметазида у больных с ИБС достоверно увеличивается толерантность к физической нагрузке и повышается порог ишемии по данным нагрузочных тестов. При стабильной стенокардии прием триметазида достоверно увеличивает объем выполняемой работы и уменьшает количество ангинозных приступов в неделю, без каких-либо изменений параметров гемодинамики или развития выраженных побочных эффектов.

Эффективность и безопасность применения триметазида модифицированного высвобождения в сочетании с общепринятой стандартной терапией пациентов со стабильной стенокардией II–III ФК, перенесших инфаркт миокарда, отмечена в российском исследовании ПРИМА. В исследовании METRO было показано, что наличие в терапии триметазида MR достоверно снижает риск смерти в последующие 6 мес. после инфаркта миокарда. Наблюдение в течение года за 13 733 пациентами с острым инфарктом миокарда, зарегистрированными в корейском регистре, четко продемонстрировало, что добавление триметазида MR к стандартной терапии позволяет улучшить клинические исходы: уменьшает общую смертность и развитие серьезных сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию. Триметазидин хорошо сочетается со стандартными препаратами, ис-



пользуемыми в лечении пациентов с ИБС, потенцируя их действие и повышая эффективность терапии.

В российском исследовании ТАСТ добавление к антиангинальной терапии триметазида MR после 12 нед. терапии привело к снижению количества приступов стенокардии, количества потребляемых короткодействующих нитратов, возрастанию продолжительности нагрузочной пробы: удлинению времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и до появления приступа стенокардии, без влияния на параметры гемодинамики. Аналогичные результаты получены и в исследовании TRIMPOL-II, в котором присоединение триметазида MR к лечению метопрололом у пациентов со стенокардией через 12 нед. также привело к статистически достоверному увеличению продолжительности пробы с физической нагрузкой.

В российском исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ в параллельных группах сопоставляли клиническую эффективность и влияние на качество жизни у пациентов со стабильной стенокардией добавления к базовой, недостаточно эффективной терапии БАБ, изосорбида динитрата или триметазида MR.

К 12-й неделе терапии добавление триметазида MR достоверно превосходило эффект изосорбида динитрата в снижении частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине, что позволяет рассматривать триметазидин как препарат выбора для усиления антиангинальной терапии у пациентов с ИБС, получающих БАБ. Триметазидин MR в достоверно большей степени улучшал и качество жизни пациентов, оцененное по специализированному вопроснику SAQ.

В российском исследовании ТРИУМФ, включавшем пациентов со стабильной стенокардией, недостаточно контролируемой антиангинальными препаратами гемодинамического действия, дополнение триметазида MR (70 мг/сут.) к комбинированной стандартной антиангинальной терапии в течение 3 мес. достоверно улучшало оценку пациентами качества жизни наряду

со снижением количества приступов стенокардии и потребления короткодействующих нитратов в неделю (более чем в 3 раза).

Присоединение триметазида MR при неэффективности терапии нитратами (изосорбида динитрат), антагонистами кальция (дилтиазем, нифедипин) или БАБ (пиндолол, окспроналлол, пропранолол) приводило к положительному антиангинальному эффекту: снижению частоты приступов стенокардии и потребления нитроглицерина для сублингвального приема.

Мета-анализ 23 крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (1378 пациентов со стабильной стенокардией напряжения), в которых сравнивалась эффективность триметазида с другими антиангинальными препаратами или плацебо, продемонстрировал, что триметазидин эффективен в сравнении с плацебо по влиянию на клиническое состояние (количество приступов стенокардии в неделю и количество потребляемых таблеток нитроглицерина в неделю) и толерантность к физической нагрузке (увеличение времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм). Триметазидин эффективен при лечении стабильной стенокардии как в качестве монотерапии, так и в сочетании с препаратами с гемодинамическим механизмом действия. В сочетании с традиционной терапией ИБС триметазидин демонстрирует аддитивный эффект, что дает дополнительные преимущества больным на фоне сохранения безопасности лечения.

Особое внимание в своем выступлении докладчик уделил результатам исследования ЭТАЛОН, которые показали, что замена генерического триметазида на Предуктал®MR позволяет значимо уменьшить число приступов стенокардии в неделю и потребность в короткодействующих нитратах. Кроме того, использование препарата Предуктал®MR способствует повышению приверженности терапии за счет сочетания двух важных аспектов – улучшения качества жизни и минимизации не-

желательных явлений на фоне терапии.

Эффекты оригинального триметазида MR изучены при лечении отдельных категорий пациентов с ИБС. Так, доказана способность этого препарата достоверно уменьшать число и продолжительность эпизодов безболевой ишемии, которая характерна, в том числе для пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, зачастую, не имеющих классических приступов стенокардии. При тщательном опросе таких больных проявления ишемии могут выявляться в виде жалоб на ограничение физической активности, слабость и одышку при физической нагрузке. Наличие СД 2 типа значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти, поэтому такие пациенты требуют повышенного внимания. В исследовании с участием пациентов с ИБС и СД 2 типа с помощью суточного мониторинга ЭКГ оценивали эффективность стандартного лечения с плацебо и терапии с применением триметазида MR на протяжении 6 месяцев лечения. Терапия с оригинальным триметазидином MR в этом исследовании уменьшала количество эпизодов безболевой ишемии на 42%, а общую продолжительность ишемии – на 28% по сравнению с исходными данными ( $p < 0,01$ ).

Все вышеперечисленные преимущества послужили причиной того, что именно Предуктал®MR был выбран для оптимизации антиангинальной терапии у пациентов, которые были включены в клиническую часть исследования КЛАС-СИКА, дизайн которой был максимально приближен к условиям реальной амбулаторной практики: 1213 пациентов, которые в течение не менее месяца принимали оптимальную медикаментозную терапию: ацетилсалициловую кислоту, статины и  $\beta$ -адреноблокатор (1-я группа,  $n=400$ ) или  $\beta$ -адреноблокатор + НДД (2-я группа,  $n=691$ ) или  $\beta$ -адреноблокатор + БКК (3-я группа,  $n=122$ ) и имели 3 и более эпизодов стенокардии в неделю, были включены в исследование. В ходе первого визита всем пациен-

там был назначен Предуктал®MR, который они принимали в течение двух месяцев (второй визит). На визитах врачи оценивали клинический статус пациентов, количество приступов стенокардии в неделю и потребление нитратов короткого действия. Анализ результатов исследования показал, что в среднем количество приступов стенокардии уменьшилось в три раза через два месяца добавления к терапии Предуктала®MR. При этом во всех группах больных была продемонстрирована эффективность добавления к стандартной терапии Предуктала®MR. Максимальная эффективность наблюдалась у пациентов с  $\geq 7$  приступов стенокардии напряжения в неделю, которые принимали комбинацию  $\beta$ -адреноблокатор + Предуктал®MR.

Результаты исследования КЛАС-СИКА позволили сделать вывод, что применение оригинального триметазидина MR существенно снижает частоту приступов стенокардии и потребность в приеме нитратов короткого действия у пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии напряжения на фоне лечения  $\beta$ -адреноблокатором или их комбинации с НДД или БКК. Результаты субанализа исследования КЛАССИКА (2013) показали, что антиангинальный эффект триметазидина MR не зависит от пола и возраста пациентов.

Для практических врачей важно помнить, что, применяя триметазидин MR в составе комплексной терапии ИБС, можно ожидать не только снижения частоты приступов стенокардии. Так, в исследовании с участием пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью (СН) добавление триметазидина к стандартной терапии ( $\beta$ -адреноблокатор, ингибитор АПФ, диуретик) через 3 мес. лечения приводило к увеличению фракции выброса левого желудочка сердца на 27% по сравнению с исходными данными. Влияние терапии с использованием оригинального триметазидина MR на прогноз пациентов с ИБС и СН оценивали в недавно завершеном многоцентровом ретроспективном когортном исследовании, результа-

ты которого были представлены на конгрессе ESC (Fragasso et al., 2013). В исследование были включены 669 пациентов с ИБС и СН, которые на протяжении 5 лет получали либо стандартную терапию, либо оригинальный триметазидин MR в дополнение к обычному лечению. Как показали результаты анализа, терапия с включением оригинального триметазидина MR позволила снизить риск кардиоваскулярной смерти на 8% ( $p=0,05$ ) и достоверно снизить риск смерти от всех причин – на 11% ( $p=0,01$ ). Таким образом, терапия Предукталом®MR не только помогает устранить симптомы ИБС, но и предоставляет реальный шанс больным ИБС жить дольше.

Обсуждая преимущества патогенетического подхода к лечению ИБС, включающего применение оригинального триметазидина модифицированного высвобождения, профессор Арутюнов затронул вопросы безопасности. Сегодня данные мета-анализа 60 клинических исследований с участием более 4000 больных ИБС свидетельствуют о том, что наряду с высокой эффективностью оригинальный триметазидин MR обладает благоприятным профилем переносимости, который сопоставим с плацебо.

Современные пути оптимизации ведения больного со стабильной стенокардией указывают на целесообразность комбинировать гемодинамические препараты (БАБ, ивабрадин, БКК) со средствами цитопротекторного действия (триметазидин модифицированного высвобождения). Назначение Предуктала®MR позволяет уменьшить не только болевые проявления ИБС – приступы стенокардии, но и защитить пациента от ишемического повреждения миокарда, которое не сопровождается проявлениями типичной стенокардии.

В своем выступлении профессор Арутюнов еще раз заострил внимание врачей на том, что в обновленных рекомендациях ESC (2013 г.) по лечению стабильной ишемической (коронарной) болезни сердца указано, что триметазидин модифицированного высвобождения по сравнению с плацебо значительно

сокращает частоту еженедельных приступов стенокардии, потребление нитратов и время наступления выраженной депрессии сегмента ST при нагрузочных пробах. В связи с этим триметазидин MR можно использовать либо как добавление к стандартной терапии ИБС, либо как замену при ее плохой переносимости. Для пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа триметазидин модифицированного высвобождения рекомендован в качестве препарата первой линии терапии в рекомендациях ESC 2013 года.

В Американских рекомендациях по стабильной ИБС (АНА/АСС-2012) отмечается, что триметазидин увеличивает коронарный резерв, увеличивает время до развития ишемии при физической нагрузке, снижает число приступов стенокардии и потребление нитроглицерина короткого действия в неделю. Имеются данные по благоприятному влиянию на сердечно-сосудистые конечные точки, смертность и качество жизни.

В Российских рекомендациях отмечено, что триметазидин может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности  $\beta$ -адреноблокатора, блокаторов медленных кальциевых каналов и нитратов, а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению.

Подводя черту, главный терапевт России заметил, что основные положения Рекомендаций базируются на результатах крупных международных рандомизированных исследований (МРКИ) и создаются Клинические рекомендации с целью оказания помощи врачам в выборе лучшей тактики ведения каждого отдельно взятого пациента, страдающего от данного состояния, принимая во внимание как влияние на исход, так и соотношение риск/польза определенных диагностических или терапевтических средств.

Окончательное решение о тактике лечения конкретного пациента должен принимать врач. ■

Подготовила Айгуль Рахметова



# Эффективность и безопасность применения Милдроната НЕО у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с дополнительными факторами риска



Дзерве В.Я., Пахомова-Страутиня Е.В. от имени Группы исследователей\*  
Научно-исследовательский институт кардиологии Латвийского Университета, г. Рига  
\*Полный состав группы приведен в конце статьи.

## Введение и обоснование наблюдения

Одним из направлений в поиске новых путей лечения ИБС является разработка средств т.н. «метаболического» воздействия, т.е. препаратов, в основном действующих на отдельные механизмы энергетического обмена веществ миокарда. В литературе имеются данные об эффективности коэнзима Q10, L-карнитина, L-пропионил-карнитина, ранолазина и таурина для улучшения сократимости миокарда и переносимости организмом физической нагрузки [1–5].

К данной группе препаратов принадлежит один из наиболее популярных оригинальных продуктов ПАО «Гриндекс» **милдронат** – лекарство, обеспечивающее защиту клеток от ишемии, воздействуя на различные звенья энергетического метаболизма.

Как и в большинстве случаев внедрения лекарственного средства в клинику, идея применения Милдроната (М) в клинической

практике основывается на детальном изучении механизмов действия М как в эксперименте, так в клинических условиях.

В начале развития представления о механизмах действия М было доказано, что М, ингибируя гамма-бутиробетаингидроксилазу, уменьшает биосинтез карнитина и в связи с этим транспорт длинномерных жирных кислот через клеточные оболочки уменьшается, предупреждая накопление в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот – ацилкарнитина и ацилкоэнзима-А, которым присущи поверхностно-активные свойства и накопление в тканях.

Поэтому в условиях ишемии М восстанавливает равновесие процессов доставки и потребления кислорода в клетках, устраняет нарушения транспорта АТФ, одновременно активизируя альтернативный механизм энергоснабжения – гликолиз, который происходит без дополнительного потребления кислорода, а также

усиливает активность фермента  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы в саркоплазматическом ретикулуме, тем самым регулируя поток ионов кальция в клетке [6–8].

Таким образом, основными «органами приложения» в начале считались сердце и скелетная мускулатура, поскольку в этих органах происходит наиболее интенсивное бета окисление жирных кислот. Дальнейший клинический опыт последних 20 лет вполне подтвердил эффективность М при ишемии миокарда и лечения его последствий. Однако, экстенсивное изучение фармакологических свойств М показало эффективность его применения также при нарушении церебральной циркуляции и функции центральной нервной системы (ЦНС). Это противоречит вышеизложенному механизму действия М, поскольку мозг не утилизирует жирные кислоты как энергетический субстрат. Более того, было показано, что однократная доза М (болус инъекция) способна обеспечить

нормализацию цереброваскулярной реактивности в течение 60–90 минут [9].

Следовательно, было предположено, что существуют и другие карнитин-независимые механизмы действия М, которые обеспечивают «быстрые» ответы на введение М. Установлено, что прекурсор карнитина гамма-бутиробетаин (ГББ) подвергается эстерификации, в частности, в тканях мозга и ГББ метил и этилэферы являются потенциальными стимуляторами производства NO и эндотелий-зависимыми вазодилататорами.

Недавно было доказано, что М не только имеет уникальные цитопротекторные свойства при ишемических поражениях самой разной этиологии и локализации, но и воздействует на молекулярные механизмы образования атеросклероза. В частности, установлено, что развитие атеросклероза и сопряженные с ним инциденты инфаркта миокарда, инсульта и смертность прямо коррелируют с концентрацией карнитина в плазме больных и повышением уровня триметиламинооксида, который является метаболитом карнитина вследствие деградации его микроорганизмами кишечника [10]. Это объясняется тем, что образующийся из карнитина триметиламин оксид блокирует захват макрофагами избыточного количества холестерина при пиковых его концентрациях в крови. В результате этого образование холестериновых отложений может иметь место даже при низких уровнях средних значений концентрации холестерина в плазме крови. Это проливает свет на механизм, по которому Милдронат существенно снижает образование бляшек в аорте у животных, предрасположенных к атеросклерозу [11]. Отметим также, что и в клинике больных с сахарным диабетом 2-ого типа тяжесть заболевания прямо коррелирует с концентрацией карнитина в плазме крови этих больных [12]. Это указывает на необходимость пересмотра

употребления карнитина или карнитин содержащих продуктов (например – красного мяса), так как в условиях деградации карнитина до триметиламинооксида существенно повышается риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Единственным лекарством в мире, которое снижает уровень карнитина у людей, является Милдронат [13]. Пилотное исследование на здоровых людях, которые с пищей принимали триметиламин или его предшественников, показало, что Милдронат снижает не только уровень карнитина, но и уровень образования проатерогенного фактора – триметиламинооксида. Таким образом, применение Милдроната в целях снижения до безопасных уровней карнитина и триметиламинооксида патогенетически является оправданным и целенаправленным способом предотвращения развития атеросклероза и, возможно, и сахарного диабета второго типа.

Совокупностью действия и взаимодействием этих (и возможно и других) механизмов объясняется применение М при лечении кардиоваскулярных и цереброваскулярных ишемических состояний, нарушений функции ЦНС и скелетной мускулатуры.

В настоящее время доказано положительное влияние М на микроциркуляцию и клинические проявления заболевания при включении его в комплексные схемы лечения:

- стабильной и нестабильной стенокардии;
- хронической сердечной недостаточности;
- реабилитации больных в постинфарктном периоде;
- нарушений мозгового кровообращения;
- нарушения кровообращения в нижних конечностях.

Наиболее изучена клиническая эффективность милдроната при ИБС и хронической сердечной недостаточности. Милдронат улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни паци-

ентов. При этом отмечается положительная динамика со стороны структурно-функциональных показателей работы сердца.

Сочетанное применение в терапии больных артериальной гипертензией милдроната и эналаприла способствует более быстрой нормализации процессов свободнорадикального окисления, коррекции эндотелиальной дисфункции и суточного профиля артериального давления, улучшает морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка [14].

Использование в сочетании с эналаприлом триметазида не приводит к повышению эффективности гипотензивной терапии. Влияние сочетанной терапии милдронатом и эналаприлом на состояние миокарда и внутрисердечную гемодинамику сохранялось в течение 2-х месяцев после отмены цитопротектора.

Неоднократно показано, что М обладает антиоксидантным эффектом, тормозит агрегацию тромбоцитов, что позволяет использовать его в лечении большого числа заболеваний [15].

Интересны данные, полученные в ходе исследования MI&CI, о возможности использования М при заболеваниях периферических артерий [16].

Отмечен достоверный прирост показателя абсолютного расстояния перемежающейся хромоты, увеличение начального расстояния перемежающейся хромоты независимо от возраста. Отмеченные эффекты сохранялись и через 1 месяц после отмены препарата. Данные, полученные в ходе этого исследования, позволяют рассматривать Милдронат как весьма перспективный препарат у больных СД 2-го типа, у которых облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей встречается в 3–4 раза чаще, чем в общей популяции. Кроме того, у пациентов, страдающих сахарным диабетом, имеется еще одна проблема в энергообеспечении миокарда. В условиях достаточного поступления кислорода кардиомиоциты полу-



чают энергию из жирных кислот на 60–80%, и на 20–40% – из глюкозы. У пациентов же с сахарным диабетом, в связи с нарушением процессов усвоения глюкозы тканями, энергообеспечение миокарда происходит в основном путем окисления свободных жирных кислот. Этот механизм получения энергии достигает подчас 90% [17]. Проведено достаточно большое количество исследований, свидетельствующих о формировании высокого риска развития осложнений и сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете (СД). Изменения сердечно-сосудистой системы, обусловленные СД, наблюдаются у 90–100% больных. Столь частое и агрессивное развитие кардиальной патологии у пациентов с СД опосредовано не только и не столько гипергликемией, имеющей место у этих больных, сколько каскадом опосредованных ею метаболических нарушений, ухудшающих состояние как коронарных артерий, так и миокарда, способствующих развитию

специфических для СД микро- и макроангиопатий, инсулинорезистентности на уровне миокарда, а также диабетической автономной кардиальной нейропатии. В настоящее время имеются данные о целесообразности применения М в комплексной терапии СД 2 типа для обеспечения позитивных клинических изменений в состоянии пациента [18].

Вышеприведенные данные о благоприятном влиянии М при лечении ИБС, у больных диабетом, гипертензией позволяют выдвинуть предположение о смягчении течения ИБС при наличии этих кардиоваскулярных факторов риска в условиях применения М.

Целью наблюдения являлось исследование переносимости, эффективности и безопасности М при комплексном лечении больных ИБС с одним или несколькими дополнительными факторами кардиоваскулярного риска: артериальная гипертензия и/или дислипидемия и/или сахарный диабет.

## Пациенты, методы и дизайн наблюдения

Многоцентровое наблюдение проводилось в Казахстане и Молдове. Общее количество пациентов 122, которые соответствовали следующим критериям включения:

Хроническая ИБС, документированная любой из нижеследующих позиций:

- инфаркт миокарда в анамнезе и/или,
- стабильная стенокардия и/или,
- коронарная ангиография и/или,
- перкутанная коронарная ангиопластика и/или,
- коронарное шунтирование и/или,
- нагрузочный тест с изменениями, типичными для ишемии миокарда.

Наличие артериальной гипертензии и/или сахарного диабета и/или дислипидемии.

Начало применения лекарств для лечения указанных в пункте

Таблица 1. Расписание исследований

	День 0 Визит 1	День 15 Визит 2	День 30 Визит 3	День 60 Визит 4	День 90 Визит 5
Критерии включения/исключения	X				
Демографические данные	X				
Определение артериальной гипертензии	X		X	X	X
Диагноз сахарного диабета II типа	X				X
Диагноз дислипидемии	X				X
Заполнение ФРД	X	X	X	X	X
Лабораторные исследования (липидный спектр, глюкоза)	X				X
Опросник SF-12	X		X	X	X
Опросник HADS	X		X	X	X
Оценка содействия	X		X	X	X
Милдронат (выдача)	X		X	X	
Оценка эффективности лечения врачом					X
Назначение лекарств	X	X	X	X	X
Нежелательные явления		X	X	X	X
Назначение дальнейшей терапии	X	X	X	X	X

X – наличие указанных действий

4 болезней не ранее 3 месяцев и позднее 3 лет от времени первого визита.

Намерение применять назначенную врачом базисную терапию и милдронат после 1-го визита.

Исследования проводились на 0, 15, 30, 60, 90 наблюдения или в день досрочного прекращения наблюдения.

Примененные методы и их последовательность отражены в таблице 1.

**Первичным критерием эффективности** является относительно успешная терапия, которая будет характеризована пропорцией пациентов с достоверным улучшением клинического состояния, судя по фиксированным в ФРД параметрам на 90 день после начала лечения (визит 5).

**Вторичные критерии:**

- наличие во время исследования симптомов стенокардии, которые фиксируются в дневнике пациента,
- суточное потребление нитратов короткого действия во время исследования,
- оценка состояния здоровья пациента врачом.

По окончании терапии исследователь оценивает ее результаты: общее изменение здоровья пациента в сравнении с состоянием здоровья перед наблюдением на основании как субъективной, так и объективной оценки здоровья пациента, а также результатов всех выполненных исследований.

**Результаты терапии оцениваются в баллах:**

- значительное улучшение – 0
- умеренное улучшение – 1
- некоторое улучшение – 2

- без изменений – 3
- незначительное ухудшение – 4
- умеренное ухудшение – 5
- значительное ухудшение – 6

**Безопасность**

Любые Нежелательные явления (НЯ) фиксировались в форме регистрации данных (ФРД).

**Документирование результатов**

Все результаты исследования документировались в первичных носителях данных, представленных спонсором. Амбулаторные карты пациентов и результаты лабораторных и инструментальных исследований составляют первичные данные. Первичные данные включают также даты визитов пациента, анамнез, запись основных показателей состояния организма, проведенные обследования, результаты лабораторных анализов, сопутствующее лечение, любые перенесенные НЯ и другие замечания при необходимости. Все записи должны подтверждаться первичными данными. Они должны сохраняться для проверки во время мониторинга/аудита.

С целью защиты персональных данных в ФРД указан только код пациента, включающий порядковый номер, инициалы и код рандомизации. По завершении исследуемой терапии Информированное согласие пациента сохраняется в файле первичных данных вместе с копией заполненной ФРД, или с отметкой, указывающей, где могут находиться записи. Все записи хранятся в соответствии с национальными законами государств – участников наблюдения.

**Статистика**

Начальная характеристика ис-

следуемой популяции: Результаты демографических и базисных данных собраны и представлены в виде таблиц. Использовались стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок и т.д.). Первичные и вторичные критерии: Данные сравнивались при помощи t-test парных повторных исследований.

**Нежелательные явления**

Все виды НЯ и их начало собраны и представлены в таблице.

**Результаты и обсуждение**

В наблюдении приняли участие 122 пациента, из них 68 мужчин и 54 женщины.

Средний возраст мужчин  $58,91 \pm 1,3$  лет, женщин –  $62,46 \pm 1,17$ .

Распределение пациентов по возрастным группам и полу представлено в таблице 2.

Из данных таблицы видно некоторое различие в возрасте между группами мужчин и женщин, однако как в группе женщин, так в группе мужчин более половины пациентов находились в возрастной группе 51–65 лет.

Соответствие критериям включения. У всех 122 пациентов была констатирована ИБС в соответствии с критериями установления диагноза. У 48 пациентов (39,3%) в анамнезе имелся инфаркт миокарда (ИМ), у 50 пац. (41%) – приступы стенокардии и у 5 (4,1%) – нарушения ритма сердца. Реваскуляризация миокарда проведена у 42 пациентов (34,4%) (ангиопластика – у 27; шунтирование коронарных артерий – у 15 пац.).

Таблица 2. Распределение пациентов по возрастным группам и полу

Возрастные группы	Мужчины			Женщины		
	Пределы реального возраста	N	%	Пределы реального возраста	N	%
I 35–50	39–50	14	20,6	42–50	4	7,4
II 51–65	51–64	35	51,5	51–65	30	55,6
III 66–80	66–80	19	27,9	66–81	20	37,0
Всего		68	100,0		54	100,0



116 пациентов (95,1%) употребляли антигипертензивные средства, 105 (90,5%) из них признают, что были информированы о наличии гипертензии ранее. 103 пациента (84,4%) принимали липид-снижающие средства, 97 (94,2%) из них знали о том, что у них имеется дислипидемия. У 21 пациента констатирован сахарный диабет 2-го типа и все пациенты информированы о необходимости лечения.

Статистика продолжительности наличия факторов риска отражена в таблице 3.

Из приведенных выше данных очевидно, что группа наблюдения представляет собой пациентов ИБС с серьезными дополнительными фак-

торами сердечно-сосудистого риска большой длительности (до 30 лет).

Медикаментозная терапия: С целью вторичной профилактики ИБС 110 пац. принимали аспирин в различных дозах (табл. 4)

Основные названия: Кардиомагнил (у 36 пац.), Тромбас (у 25 пац.), Тромбопол (у 14 пац.). 5 пац. принимали Плавикс.

76 пац. употребляли бета-блокаторы и 38 пац. антагонисты кальция, наиболее часто – Бисопролол (59 пац.) и Амлодипин (29 пац.). Наиболее часто использовались ингибиторы АПФ: Фозиноприл (20 пац.), Периндоприл (18 пац.) и Лизиноприл (14 пац.). 20 пациентам были назначены антагонисты

рецепторов Ангиотензина II, 12 из которых употребляли Валсартан. Наиболее часто употребляемый диуретик был Индапамид (35 пац., из 52 пац. принимающих диуретики). Из 87 пац., принимающих статины, 39 назначен Розувастатин. 17 человек часто принимали нитраты, преимущественно Динитрат (15 пац.). Из 21 пациента с сахарным диабетом 12 принимали оральные антидиабетические средства.

Приведенные данные о примененных фармакологических средствах позволяют утверждать, что лечение пациентов ИБС данной группы соответствует современным рекомендациям.

Таблица 3. Статистика средней продолжительности артериальной гипертензии, дислипидемии и сахарного диабета

Продолжительность (месяцы)	АГ	Дислипидемия	Сахарный диабет
Кол. пациентов	116	103	21
Среднее	75,72	37,63	87,00
Статистическая ошибка средн.	6,514	4,233	15,181
Статистическое отклонение	65,470	38,329	66,174
Минимум	1	1	24
Максимум	360	180	252

Таблица 4. Дозы аспирина

Доза (мг)	N	%
50	3	2,7
75	62	56,4
100	44	40,0
150	1	0,9
Всего	110	100,0

Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от курения сигарет

Пол	N	%	
Мужчины	Не курят	29	42,6
	Прекратили	25	36,8
	Курят в настоящее время	12	17,6
	Нет данных	2	2,9
	Всего	68	100,0
Женщины	Не курят	50	92,6
	Прекратили	3	5,6
	Курят в настоящее время	0	0
	Нет данных	1	1,9
	Всего	54	100,0

Таблица 6. Статистика данных об артериальном давлении (АД), индексе массы тела (ИМТ), содержании липидов, глюкозы и гликозирированного гемоглобина крови по данным 1-го визита

	ИМТ kg/m <sup>2</sup>	САД mmHg	ДАД mmHg	ЧП (уд./ мин.)	Общий холестерин (ммол/л)	Хол. высокой плотн. (ммол/л)	Хол. низкой плотн. (ммол/л)	Глюкоза (ммол/л)	Гликози- рированный гемоглобин (%)
Кол. пациентов	122	122	122	122	122	87	85	120	56
Среднее	29,18	132,91	82,59	70,01	5,261	1,092	3,148	5,542	4,874
Статистическая ошибка средн.	.3743	1,4336	.7331	.7043	.0967	.0267	.0964	.120	.1825
Статистическое отклонение	4,133	15,834	8,097	7,778	1,068	.2491	.8895	1,313	1,365
Минимум	21,2	99,0	60,0	48,0	2,8	.46	1,03	3,6	3,0
Максимум	41,0	206,7	100,0	98,7	7,8	1,82	5,20	11,8	10,0

Таблица 7. Средние данные самоопределения состояния здоровья в ходе наблюдения (M±m)

	Визит 1	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Количество пациентов	122	122	122	122
Среднее	0,501	0,589*	0,652*	0,740*
Статистическая ошибка средн.	0,0194	0,0164	0,0159	0,0143
Статистическое отклонение	0,2142	0,1809	0,1753	0,1575
Минимум	0,2	0,2	0,2	0,2
Максимум	1,0	1,0	1,0	1,0

\* p<0,001 по сравнению с данными 1 визита

Однако о серьезности состояния здоровья свидетельствует факт применения большого количества лекарств.

Так, 10 пациентов принимают 7 медикаментов, 22 больных – 6, 28 человек – 5, 23 пациента – 4 и 18 больных – 3 медикамента.

Милдронат 500 мг 2 раза в день принимали 87 человек, 1000 мг утром принимали 35 человек в течение всего наблюдения.

В таблице 5 отражены данные о курении.

Статистические данные о других факторах сердечно-сосудистого риска представлены в таблице 6.

Из приведенной выше характеристики группы следует отметить несколько особенностей. Во-первых, несмотря на набор серьезных диагнозов, 17,6% мужчин продолжают ежедневно курить, во-вторых, средние данные ИМТ и липопротеинов низкой плотности серьезно превышают общеприня-

Таблица 8. Оценка состояния здоровья пациента врачом

Оценка	N	%
значительное улучшение (0)	26	21,3
умеренное улучшение (1)	71	58,2
некоторое улучшение (2)	14	11,5
без изменений (3)	11	9,0
Всего	122	100,0

тые нормы. В-третьих, несмотря на более или менее акцептируемые средние показатели критериев, следует обратить внимание на большой разброс данных. Так, максимум ИМТ доходит до показателя 41,0, САД – до 206,7 мм. рт.ст., общий холестерин – 7,8 ммол/л, липопротеины низкой плотности – 5,20 ммол/л. и т.д.

Динамика показателей во время наблюдения.

В таблице 7 отражена динамика определения своего состояния здоровья пациентами.

Важной составляющей дизайна данного наблюдения является возможность самооценки своего здоровья и определение состояния здоровья пациента врачом. Тщательный анализ ответов пациентов показывает, что в условиях одинакового разброса баллов во всех визитах их среднее количество статистически достоверно увеличивается. Мнение пациентов подтверждается и врачебной оценкой (табл. 8).

В таблице 8 отражена динамика оценки состояния здоровья пациента лечащим врачом.

Таблица 9. Показатели САД, ДАД и частоты пульса во время наблюдения (M±m)

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
N	122	122	122	122	122
САД	132,91±1,43	128,52±1,14	125,89±0,86	124,95±0,92	124,16±0,79*
ДАД	82,59±0,73	80,53±0,67	79,11±0,60	78,73±0,55	77,94±0,52
Частота пульса	71,01±0,70	69,91±0,60	70,39±0,64	69,31±0,57	68,51±0,54

Таблица 10. Сравнение показателей на 1 и 5 визите (M±m)

	ИМТ kg/m <sup>2</sup>	САД mmHg	ДАД mmHg	ЧП (уд./ мин.)	Общий холесте- рин (ммол/л)	Хол. высокой плотн. (ммол/л)	Хол. низкой плотн. (ммол/л)	Тригли- цериды (ммол/л)	Глюкоза (ммол/л)	Гликози- рованный гемогло- бин (%)
N	122	122	122	122	122	87	85	120	120	56
Первый визит	29,18	132,91	82,59	70,01	5,26	1,09	3,14	1,90	5,54	4,87
Ст. ошиб- ка средн.	0,37	1,43	0,73	0,70	0,10	0,03	0,10	0,73	0,12	0,18
Пятый визит	28,90	124,16*	77,94	71,01	4,8*	1,20	2,9*	1,70*	5,10*	4,70
Ст. ошиб- ка средн.	0,36	0,79	0,52	0,70	0,81	0,03	0,09	0,66	0,10	0,16

\* p&lt;0,001 по сравнению с данными 1 визита

Таблица 11. Динамика баллов опросника HADS (очки тревоги и депрессии) (M±m)

Показатель	Визит 1	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Количество пациентов	122	122	122	122
Тревога	18,03±0,24	18,04±0,21	17,81±0,21	16,01±0,25*
Депрессия	17,39±0,24	17,16±0,25	16,02±0,28	15,01±0,27*

\* p&lt;0,001 по сравнению с данными 1 визита

В ходе наблюдения не было отмечено состояние здоровья, отвечающее критериям «незначительное ухудшение – 4», «умеренное ухудшение – 5» и «значительное ухудшение – 6».

Таким образом, улучшение состояния здоровья различной степени имеет место у 111 пациентов (90,1%), что полностью согласуется с данными о самооценке здоровья пациентов и в какой-то степени позволяет подчеркнуть положительное влияние Милдроната на фоне стандартной терапии ИБС.

В таблице 9 отражены средние данные некоторых показателей системы кровообращения.

Из приведенных в таблице данных следует, что анализиру-

емые показатели в течение всего периода наблюдения довольно стабильны и находятся в пределах принятых норм, хотя САД на 5 визите статистически достоверно ниже по сравнению с первым визитом. Однако, детальный анализ частоты пульса указывает на необходимость снижения ЧП ниже 70 уд./мин. по крайней мере у 20% пациентов, как это следует из результатов ряда исследований и рекомендаций Европейского общества кардиологов [19, 20].

В таблице 10 отражена динамика показателей с начала до завершения терапии Милдронатом.

Видно, что в результате лечения кроме снижения САД имеет место статистически достоверное снижение содержания в крови об-

щего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и глюкозы. Естественно, не следует трактовать положительную динамику представленных показателей как прямое влияние применения Милдроната. Улучшение состояния может быть объяснено также более тщательным применением стандартной терапии ИБС. Однако, нельзя отрицать, что Милдронат, благодаря своим механизмам действия в условиях длительного применения, влияет не только на сократительную активность миокарда и физическую толерантность [16], но имеет органопротективные свойства при сахарном диабете, гипертензии и нарушениях липидного обмена [14, 18].



Таблица 12. Динамика баллов вопросника SF-12 ( $M \pm m$ )

Показатель	Визит 1	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Количество пациентов	122	122	122	122
Ментальный домен	40,1 $\pm$ 0,78	42,07 $\pm$ 0,78	44,04 $\pm$ 0,76	47,45 $\pm$ 0,79*
Физический домен	39,18 $\pm$ 0,72	40,12 $\pm$ 0,62	42,85 $\pm$ 0,62	48,48 $\pm$ 0,66

\*  $p < 0,001$  по сравнению с данными 1 визита

Таблица 13. Средняя частота приема нитратов между визитами ( $M \pm m$ )

Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
n 17	n 17	n 17	n 17
5,25 $\pm$ 1,25	3,71 $\pm$ 1,81*	1,94 $\pm$ 1,02*	0,53 $\pm$ 0,26*

\*  $p < 0,001$  по сравнению с данными предыдущего визита

Таблица 14. Среднее количество приступов стенокардии между визитами ( $M \pm m$ )

Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
n 39	n 34	n 36	n 38
9,52 $\pm$ 2,8	5,88 $\pm$ 1,89*	4,69 $\pm$ 2,0*	3,45 $\pm$ 0,26*

\*  $p < 0,002$  по сравнению с данными предыдущего визита

Таблица 15. Частота нежелательных явлений за период наблюдения

НЯ	На 2 визите		На 3 визите		На 4 визите		На 5 визите	
	N	%	N	%	N	%	N	%
нет	116	95,1	119	97,5	122	100,0	122	100,0
да	6	4,9	3	2,7	0	0	0	0
всего	122	100,0	122	100,0	122	100,0	122	100,0

В таблице 11 отражена динамика суммарного показателя опросника HADS.

Данные HADS опросника явно подчеркивают выраженность состояния тревоги и депрессии у больных ИБС, хотя, судя по средним величинам показателей, имеет место снижение количества баллов в течение периода лечения, достигая статистически достоверного различия между данными 1-го и 5-го визитов. Однако, даже конечные величины (на 5 визите) остаются на уровне выраженного тревожного/депрессивного состояния ( $>15,0$  баллов) что абсолютно понятно, если иметь в виду долгую историю ИБС и сопутствующих состояний (гипертензия, сахарный диабет 20–30 лет) у части пациентов.

В таблице 12 отражена динамика суммарного показателя опросника SF-12.

Данные о качестве жизни в рамках опросника SF-12 свидетельствуют о тенденции его улучшения, достигая даже статистически достоверного увеличения на 5 визите по сравнению с 1 визитом и приближение к удовлетворительному уровню (50 баллов) [21].

В таблице 13 отражена динамика частоты потребления нитратов во время наблюдения.

В таблице представлены существенные данные, подтверждающие ранее приведенные данные об улучшении состояния здоровья пациентов, что подтверждается данными о количестве приемов нитратов между визитами. Из таблицы следует, что количество

пациентов, вынужденных принимать нитраты в течение 3 месяцев наблюдения. Но у тех, которые их употребляют, имеет место статистически достоверное снижение количества приемов между визитами.

В таблице 14 отражена динамика количества приступов стенокардии во время наблюдения.

О положительной тенденции состояния здоровья пациентов свидетельствуют также приведенные цифры в таблице 14. Видно, что у больных с жалобами на приступы стенокардии (34–39 пациентов) явно снижается их количество между визитами, достигая почти 3-кратного статистически достоверного снижения на 5 визите по сравнению с 1 визитом.

За все время наблюдения были

отмечены всего 9 НЯ, 6 из них на 2 визите: тошнота (1), головная боль (3), головокружение (2), а 3 НЯ было констатированы на 3 визите: повышение артериального давления (2) и нарушения ритма сердца. Одно НЯ – повышение АД на 3 визите было признано как «мало вероятно связано с применением Милдроната», остальные – как «не связаны с применением Милдроната». Следует отметить,

что все НЯ исчезли до следующих визитов.

### Заключение

Таким образом, судя по данным динамики первичных и вторичных критериев, Милдронат способствует улучшению состояния здоровья у больных ИБС с дополнительными факторами кардиоваскулярного риска. Применение Милдроната в комбинации со

стандартной терапией ИБС, гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета предоставляет дополнительные возможности для терапии пациентов ИБС, у которых не достигается желаемый эффект на фоне стандартной терапии. Положительные эффекты Милдроната многократно превышают риск его применения. Данные о неблагоприятном влиянии на организм человека отсутствуют. ■

### Список группы исследователей:

Байдурин С.А., Сейтжанова Г.М., Мукатова А.М., Доскулова А.О., Накыш А.Т., Сункарбекова Ж.Е., Ормаханова З.И., Шингисова Э.А., Ажбенова Г.А., Нуркина Д., Бапаева М.К., Камельжанова Б., Екибаева Д.Ж., Альмуханова А.Б., Туякбаева А.Г., Тыналиева Ш.А. (Республика Казахстан).  
Гросу А., Карауш А., Ревенко В., Рэчилэ В., Цымбаларь А., Ташиник М. (Молдова).

### Список литературы

1. Pepine C.J. (1991) The therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders. Clin. Therapeut., 1991, 13(1), 2–21.
2. Pepine C.J. Wolff A.A. (1999) A controlled trial with novel anti-ischemic agent, ranolazine, in chronic stable angina pectoris that is responsive to conventional antianginal agents. Am. J. Cardiol. Jul 1999, 1:84(1): 46–50.
3. Poggesi L., Galanti G., Comeglio M. et al. (1991) Effect of Coenzyme Q10 on left ventricular function in patients with dilative cardiomyopathy. Curr. Therapeut. Res. 1991, 49(5), 878–886.
4. Baggio E., Gandini R., Placher et al. (1994) Italian multicenter study on the efficacy of Coenzyme Q10 as adjunctive therapy in heart failure. Molec. Aspects Med 1994, 15 (suppl.), s287–294.
5. Bartels G.L., Remme W.J., Pillay M. et al. (1992) Acute improvement of cardiac function with intravenous L-propionylcarnitine in humans. J. Cardiovasc. Pharmacol 1992, 20, 157–164.
6. Simkhovitch B., Shutenko Z., Meirenaet al. (1988) 3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium) propionate (THP) – a novel  $\gamma$ -butyrobetaine hydroxylase inhibitor with cardioprotective properties. Biochem. Pharmacol. 1988, 37(2), 195–202.
7. Шутенко Ж.В., Мейрена Д.В., Каган Т.И. (1995) Милдронат: Механизмы действия, перспектива коррекции патологических состояний. Химико-фармацевтический ж. 1995, 29: 13–17.
8. Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. (2002) Mildronate Cardioprotective Action through Carnitine-Lowering Effect. Trends in Cardiovascular Medicine 2002, Volume 12, Issue 6, P. 275–279.
9. Sjakste N., Gutcaits A., Kalvinsh I. (2005) Mildronate: An antiischemic drug for neurological indications. CNS Drug Reviews 2005, 11, 2: 151–168.
10. Koeth R.A. et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nature-medicine, publishedonline 7 April 2013; doi:10.1038/nm.3145, p. 1–12.
11. Vilskersts R., Liepinsh E., Mateuszuk L. et al. Mildronate, a regulator of energy metabolism, reduces atherosclerosis in apoE/LDLR-/- mice. Pharmacology. 2009; 83(5): 287–293. doi: 10.1159/000210015. Epub 2009 Mar 27.
12. Liepinsh E., Skapare E., Vavers E. et al. M. HighL-carnitine concentrations do not prevent late diabetic complications in type 1 and 2 diabetic patients. NutritionResearch.2012, 32(5), 320–327.
13. Liepinsh E., Konrade I., Skapare E. et al. Mildronate treatment alters  $\gamma$ -butyrobetaine and l-carnitine concentrations in healthy volunteers. J Pharm Pharmacol. 2011 Sep; 63(9): 1195–201. doi: 10.1111/j.2042-7158.2011.01325.x. Epub 2011 Jul 6.
14. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. (2009), Российский кардиологический журнал 2009, №5. С. 1–5.
15. Воронков Л.Г. (2011) Цитопротекция скелетных мышц как перспективное направление в лечении пациентов с болезнью периферических артерий, Здоровья Украины, 2011, №17.
16. Vilnis Dzerve, Dace Matison, Indulis Kukulis, Edvins Lietuvietis et al. (2011) Partial inhibition of fatty acid oxydation increases the exercise tolerance of patients with peripheral arterial disease: the Mildronate Study. Seminars in Cardiovascular medicine 2011, 17: 1–8.
17. Lopaschuk G.D., Stanley W.A., Lopaschuk C.C., et al. (2005) Heart Metab. 2005, Vol. 27. P. 5–10.
18. М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.Н. Толстов (2012) Газета «Новости медицины и фармации» 7(409). Место p-FOX-ингибиторов свободных жирных кислот в комбинированной терапии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа. <http://www.mif-ua.com/archive/article/28879>.
19. Rambihar S., Gao P., Teo K.K., Bohm M., et al. (2010) Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease – an analysis of ONTARGET/ TRANSCEND // Circulation, 2010; 122: A12667.
20. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) Eur. Heart. J. 2012, 33, 1635–1701.
21. The ALS C.A.R.E. Program, [www.outcomes-umassmed/org/als/sf12.aspx](http://www.outcomes-umassmed/org/als/sf12.aspx) (просмотрено 1.08.2014).



# МИЛДРОНАТ® НЕО

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 09 октября 2013 года №885.

## Торговое название

МИЛДРОНАТ® НЕО

## Международное непатентованное название

Мельдоний

## Лекарственная форма

Таблетки, 500 мг

## Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – 500 мг мельдония (в виде мельдония фосфата),

вспомогательные вещества – маннит (Е 421), повидон К29/32, крахмал картофельный, кремния диоксид, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

## Описание

Белые двояковыпуклые таблетки, овальной формы с вдавленной надписью «GX» на одной стороне и «500» на другой стороне.

## Фармакотерапевтическая группа

Прочие препараты для лечения заболеваний сердца.

Прочие кардиотонические препараты.

Код АТХ C01EB

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

После приема внутрь препарат быстро всасывается, биодоступность составляет 78 %. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1-2 часа после приема. Метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками. Период полувыведения при приеме внутрь составляет 3-6 часов.

### Фармакодинамика

Мельдоний является структурным аналогом предшественника карнитина, гамма-бутиробетаина (далее ГББ), у которого один атом углерода замещен атомом азота. Его влияние на организм можно объяснить двояко,

#### Влияние на синтез карнитина

В результате угнетения активности бутиробетаингидроксилазы мельдоний снижает биосинтез карнитина и таким образом тормозит транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембрану клеток, предотвращая накопление в клетках активированных производных неокисленных жирных кислот – ацилкарнитина и ацилкоэнзима А, которые обладают выраженными свойствами детергентов. В условиях ишемии мельдоний восстанавливает равновесие между доставкой и потреблением кислорода в клетках, устраняет нарушения транспорта АТФ, одновременно активируя альтернативный источник энергии – гликолиз, который осуществляется без дополнительного потребления кислорода.

При повышенной нагрузке в результате интенсивного потребления энергии в клетках здорового организма происходит временное снижение содержания жирных кислот. Это, в свою очередь, стимулирует процесс метаболизма жирных кислот, главным образом, синтез карнитина. Биосинтез карнитина регулируется его уровнем в плазме крови и стрессом, но не зависит от концентрации предшественников карнитина в клетке. Так как мельдоний тормозит превращение ГББ в карнитин, это приводит к снижению уровня карнитина в крови, что в свою очередь активирует процесс синтеза предшественника карнитина, то есть ГББ. При снижении концентрации мельдония процесс биосинтеза карнитина восстанавливается и концентрация жирных кислот в клетке нормализуется. Таким образом, клетки подвергаются регулярной тренировке, которая способствует их выживанию в условиях повышенной нагрузки, при которой содержание жирных кислот в них регулярно снижается, а при уменьшении нагрузки содержание жирных кислот быстро восстанавливается. В условиях реальной перегрузки клетки, «тренированные» с помощью мельдония, выживают в тех условиях, когда «нетренированные» клетки погибают.

#### Функция медиатора гипотетической ГББ-ергической системы



Выдвинута гипотеза, что в организме существует ранее неопиcанная система передачи нервных импульсов – ГББ-ергическая система, которая обеспечивает передачу нервных импульсов на соматические клетки. Медиатором этой системы является непосредственный предшественник карнитина – сложный эфир ГББ. В результате действия эстеразы этот медиатор отдает клетке электрон, перенося таким образом электрический импульс, а сам превращается в ГББ.

Синтез ГББ возможен в любой соматической клетке организма. Его скорость регулируют интенсивность стимула и затраты энергии, которые в свою очередь зависят от концентрации карнитина. Поэтому при снижении концентрации карнитина стимулируется синтез ГББ. Таким образом, в организме существует экономичная цепь реакций, которая обеспечивает адекватный ответ на раздражение или стресс: она начинается с получения сигнала от нервных волокон (в виде электрона), затем следует синтез ГББ и его сложного эфира, который, в свою очередь, переносит сигнал на мембраны соматических клеток. Соматические клетки в ответ на раздражение синтезируют новые молекулы, обеспечивая распространение сигнала. После этого гидролизованная форма ГББ при участии активного транспорта поступает в печень, почки и семенники, где превращается в карнитин. Как уже указывалось ранее, мельдоний является структурным аналогом ГББ, в котором один атом углерода замещен атомом азота. Поскольку мельдоний может подвергаться действию ГББ-эстеразы, он может выполнять функции гипотетического «медиатора». Однако ГББ-гидроксилаза не действует на мельдоний и поэтому при его введении в организм концентрация карнитина не повышается, а снижается. Благодаря тому, что мельдоний сам действует как «медиатор» стресса, а также повышает содержание ГББ, он способствует развитию ответной реакции организма. В результате возрастает общая метаболическая активность и в других системах, например, ЦНС.



## Показания к применению

- стенокардия и инфаркт миокарда (в составе комплексной терапии)
- хроническая сердечная недостаточность (в комплексной терапии)
- кардиомиопатия
- нарушения мозгового кровообращения (в комплексной терапии)
- заболевание периферических артерий (перебегающая хромота, в комплексной терапии)
- умственные и физические перегрузки, в том числе у спортсменов
- синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией алкоголизма)

## Способ применения и дозы

Внутрь. Ввиду возможного развития возбуждающего эффекта рекомендуется принимать в первой половине дня.

**Сердечно-сосудистые заболевания.** В составе комплексной терапии по 0,5-1,0 г (1-2 таблетки) в день, применяя всю дозу сразу или деля ее на 2 приема. Курс лечения – 4-6 недель, в случае стабильной стенокардии курсы периодически возобновляют 2-3 раза в течение года.

Кардиалгия на фоне кардиомиопатии – по 0,5 г в день. Курс лечения – 12 дней.

**Нарушения мозгового кровообращения.** В продолжении терапии после устранения острых нарушений (при острой фазе применяют инъекционную лекарственную форму) – внутрь по 0,5-1,0 г в день. Общий курс лечения – 4-6 недель.

Хронические нарушения мозгового кровообращения – по 0,5 г внутрь в день. Общий курс лечения – 4-6 недель.

Повторные курсы (обычно 2-3 раза в год) возможны после консультации с врачом.

**Заболевание периферических артерий.** По 0,5 г 2 раза в день. Курс лечения – от 4 до 24 недель.

**Умственные и физические перегрузки, в том числе у спортсменов.** Взрослым применяют по 0,5 г 2 раза в день. Курс лечения – 10-14 дней. При необходимости лечение повторяют через 2-3 недели.

Спортсменам – по 0,5-1,0 г 2 раза в день перед тренировками. Продолжительность курса в подготовительном периоде – 14-21 день.

**Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме.** Применяют по 0,5 г 4 раза в день. Курс лечения – 7-10 дней.

## Побочные действия

Часто

- аллергические реакции
- головные боли
- диспептические явления

Редко

- тахикардия, аритмия, дискомфорт в груди
- колебания артериального давления
- возбуждение, нарушения сна
- общая слабость, тремор, головокружение, обморок
- кашель, диспноэ
- эозинофилия

## Противопоказания

- повышенная чувствительность к мельдонию или к любому вспомогательному веществу препарата
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях)
- печеночная и почечная недостаточность, в связи с отсутствием достаточных данных о безопасности применения
- беременность и период лактации, ввиду отсутствия данных о клиническом применении препарата в этот период
- детский и подростковый возраст до 18 лет, ввиду отсутствия данных о клиническом применении препарата в этот период

## Лекарственные взаимодействия

Усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных препаратов, сердечных гликозидов. Можно сочетать с антиангинальными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами, диуретиками, бронхолитиками. Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с лекарственными средствами, обладающими таким же эффектом.

## Особые указания

МИЛДРОНАТ<sup>®</sup> НЕО не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме.

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

*Пациентам пожилого возраста* обычно не требуется индивидуальный подбор дозы, однако при приеме препарата необходимо наблюдение врача.

Продолжительность лечения определяется индивидуально, в зависимости от тяжести и течения заболевания.

*Беременность и период лактации.* Безопасность применения препарата во время беременности не доказана. Чтобы избежать возможного неблагоприятного воздействия на плод, во время беременности его не назначают.

Не выяснено, выделяется ли препарат с молоком матери, поэтому при необходимости применения препарата кормление ребенка грудью следует прекратить.

*Применение в педиатрии.* В связи с тем, что нет достаточных данных о применении препарата у детей, его назначение до 18-летнего возраста не рекомендуется.

*Особенности влияния лекарства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.* Следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

## Передозировка

Случаи передозировки мельдония неизвестны, препарат малотоксичен.

В случае пониженного кровяного давления возможны головные боли, головокружения, тахикардия, общая слабость. При тяжелой передозировке необходимо контролировать функции печени и почек.

Лечение симптоматическое.

## Форма выпуска и упаковка

По 6 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой.

По 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

## Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

## Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности!

## Условия отпуска из аптек

По рецепту.

## Производитель

АО «Гриндекс», Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

## Владелец регистрационного удостоверения

АО «Гриндекс», Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

**Адрес организации, принимающей претензии на территории Республики Казахстан от потребителей по качеству продукции (товара)**

Представительство АО «Гриндекс»

г. Алматы, пр. Достык/Богенбай батыра, 34а/87а (офис №1) т./ф. 291-88-77, 291-13-84, эл. почта: grindeks.asia.kz@mail.ru

# Тиотриазолин в комплексном лечении острого коронарного синдрома



Магзумов Г.К., Бидайбаева Г.Б., Канкулова Ш.А., Шипицина Е.С.  
Областной кардиохирургический центр, г. Караганда

Термин «острый коронарный синдром» (ОКС) в последние годы прочно вошел во врачебную практику. Он объединяет случаи обострения ишемической болезни сердца (ИБС), такие как инфаркт миокарда различной глубины и распространенности и нестабильную стенокардию. Термин используется на той стадии, когда еще отсутствуют данные для определения диагноза одного из этих состояний. В настоящее время признано, что именно на этой стадии, еще до появления определенных диагностических признаков некроза миокарда или установления факта их явного отсутствия, необходимо принимать решение о методе лечения.

Длительное время антиишемический эффект метаболической терапии отрицали и лечение ИБС рассматривали только с точки зрения улучшения гемодинамических показателей. Действие традиционных лекарственных средств направлено в основном на снижение потребности миокарда в кислороде или на увеличение его поступления. Однако эти препараты фактически не защищают клетку миокарда от метаболических изменений, составляющих основу прогрессирования патологического процесса.

Как известно, в норме между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем имеется четкое соответствие, обеспечивающее нормальный метаболизм и, следовательно, нормальные функции клеток сердца. В нормальных условиях основными субстратами для выработки энергии в кардиомиоцитах служат свободные жирные кислоты (СЖК), окисление которых обеспечивает 60–80% синтеза аденозинтрифосфорной (АТФ) кислоты, и глюкоза (20–40% синтеза АТФ).

Атеросклероз коронарных артерий приводит к развитию дисбаланса между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем, возникает нарушение перфузии миокарда и его ишемия. Недостаток кислорода вызывает изменение метаболизма кардиомиоцитов. Ограниченное количество кислорода распределяется между окислением глюкозы и СЖК, причем активность обоих путей метаболизма снижается. При ишемии глюкоза расщепляется преимущественно путем анаэробного гликолиза, образующийся пируват не подвергается окислительному декарбоксилированию, а переходит в лактат, что потенцирует внутриклеточный ацидоз. Остаточный аэробный синтез АТФ осуществляется в основном за счет СЖК. Происходит так называемый сдвиг от окисления глюкозы к окислению СЖК. Известно, что такой путь образования АТФ требует больших затрат кислорода и в условиях ишемии оказывается метаболически невыгодным. Избыток СЖК и ацетил-КоА ингибирует пируватдеги-

дрогеназный комплекс и приводит к дальнейшему разобщению процессов гликолиза и окислительного декарбоксилирования, активации свободнорадикального окисления (СРО). Накопление СЖК – основного субстрата СРО в цитоплазме, оказывает повреждающее действие на мембрану кардиомиоцита, нарушает его функцию. Клеточный ацидоз, локальное воспаление и пероксидация, нарушение ионного равновесия, уменьшение синтеза АТФ лежат в основе развития электрофизиологической и функциональной дисфункции миокарда. Клинические проявления заболевания в данном случае представляют собой верхушку айсберга, в основе которого лежат возникающие из-за нарушений перфузии изменения метаболизма миокарда.

В связи с этим препараты, действие которых направлено на стабилизацию метаболизма миокарда, должны стать обязательным компонентом терапии ИБС.

Новым этапом метаболической терапии стало создание триметазида – препарата, блокирующе-



го в условиях гипоксии окисление СЖК. Уменьшение скорости окисления жирных кислот посредством триметазидина положительно влияет на обмен веществ ишемизированного миокарда, поскольку усиливается производство альтернативной энергии путем окисления глюкозы, намного эффективнее использующего кислород, количество которого ограничено.

Кроме того, глюкоза не метаболизируется в лактат. На обоих этих механизмах основано цитопротективное действие триметазидина на ишемизированный миокард.

Аналогичный механизм действия имеет получивший широкое распространение в странах СНГ милдронат, способный ограничивать перенос через мембраны митохондрий одни лишь длинноцепочечные жирные кислоты, сохраняя при этом способность короткоцепочечных свободно проникать в митохондрии, окисляясь, и освобождать энергию.

Вторым относительно новым и перспективным направлением создания препаратов метаболического действия в противовес угнетению метаболизма СЖК является активация метаболизма глюкозы. Современными представителями этого класса метаболических модуляторов является ранолазин и этомоксир. Однако в нашей стране эти препараты не зарегистрированы.

В настоящее время появился препарат Тиотриазолин, который обладает как метаболическим, так и антиоксидантным эффектом. В основе противоишемического эффекта данного лекарственного средства лежит его способность усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда АТФ, стабилизировать метаболизм кардиомиоцитов. В то же время тиотриазолин активирует антиоксидативную систему ферментов и тормозит процессы перекисного окисления липидов в ишемизированном миокарде, таким образом, повышает устойчивость

кардиомиоцитов к гипоксии.

Экспериментально установлена способность Тиотриазолина уменьшать на 42% зону ишемии и некроза миокарда, что статистически достоверно выше применения карнитина хлорида как признанного антиоксиданта, и это оказывало положительное влияние на показатели ишемического повреждения миокарда. Кардиопротективный эффект Тиотриазолина реализуется путем влияния на биоэнергетический обмен ишемизированного миокарда, которое сопровождается ростом уровня эндогенного гликогена и уменьшением уровня СЖК, что было воспроизведено на животных моделях.

В последнее время показано, что антиангинальное действие присуще метаболическим препаратам: триметазидину, ранолацину, карнитину и тиотриазолину.

Многочисленные работы посвящены изучению эффективности Тиотриазолина у больных с различными формами ИБС. Препарат включали в комплекс метаболической терапии у больных со стабильной стенокардией I–IV ФК и выраженными ЭКГ признаками ишемии, постинфарктным кардиосклерозом. Если триметазидин существенно не влиял на показатели кардиогемодинамики, статистически достоверно не изменял уровень систолического АД и частоты сердечных сокращений, то при лечении Тиотриазолином больных с постинфарктным кардиосклерозом были установлены улучшения как систолической, так и диастолической функции левого желудочка. В результате установлено, что комплексная терапия больных с постинфарктной стенокардией при использовании нитросорбида, конкора и Тиотриазолина положительно влияет на внутрисердечную гемодинамику не только благодаря снижению преднагрузки, постнагрузки, но и за счет повышения инотропной функции сердца посредством кардиопротекторного действия Тиотриазолина, как средства метаболической коррекции ишемизированного миокарда.

Атеросклеротическое поражение коронарных сосудов приводит к развитию хронической гипоперфузии тканей миокарда. Это обуславливает метаболический энергодифицит и является той мишенью, на которую направлен действующий эффект Тиотриазолина как метаболического средства.

В работах, посвященных применению Тиотриазолина у больных ИБС независимо от функционального класса стенокардии и артериальной гипертензии, показано благотворное влияние препарата на течение заболевания. Отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома и восстановление сердечного ритма у этой группы больных. У больных со стенокардией уменьшалось количество ангинозных приступов, увеличилась толерантность к физическим нагрузкам и уменьшилась гиперлипидемия.

### **Цель и задачи исследования**

Основной целью данного исследования была оценка эффективности и переносимости препарата Тиотриазолин в ампулах и таблетках производства фармацевтической компании «Артериум» в сравнении с плацебо у больных с ИБС, острым субэндокардиальным инфарктом миокарда с дальнейшей оценкой качества их жизни.

### **Материалы и методы исследования**

Дизайн исследования включал 32 больных с диагнозом «ИБС, острый субэндокардиальный инфаркт миокарда», в возрасте от 40 до 70 лет, мужчин и женщин было одинаковое количество. Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, клинического и лабораторного обследований, соответствующих изменений на ЭКГ, ЭХОКС.

Согласно рекомендациям ЕОК по лечению острого коронарного синдрома (2006), всем больным, включенным в исследование, назначали базисную терапию: β-блокаторы, ингибиторы АПФ,



антиагреганты, низкомолекулярные гепарины, статины, нитраты. Для купирования приступов стенокардии назначали изокет спрей 1–2 дозы под язык. Пациенты проходили обследование и были рандомизированы в основную и контрольную группы лечения. Пациенты основной группы на фоне базисной терапии получали препарат Тиотриазолин, а пациенты контрольной группы – препарат плацебо. Группы были гемодинамически однородны, сопоставимы по числу перенесенных инфарктов, проведенных интервенционных вмешательств, осуществленных коронарографий, уровню толерантности к физической нагрузке, присутствию ассоциированных состояний, в частности артериальной гипертензии, сахарного диабета и сердечной недостаточности.

Тиотриазолин/плацебо назначали 7 дней внутривенно капельно по 4,0 мл. За 3 дня до отмены внутривенного введения препарата назначался тиотриазолин в таблетках (100 мг) по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10–12 дней в условиях стационара, затем до 30 дней в амбулаторных условиях. Пациенты проходили стационарное лечение в отделении острой коронарной недостаточности областного кардиохирургического центра г. Караганды.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, определялись биохимические показатели: активность трансаминаз и МВ-фракции КФК, билирубина, липидов, уровня общего холестерина, триглицеридов, креатинина, глюкозы крови, электролитов. Проводился тропониновый тест.

Учитывались особенности клинического течения основного заболевания, включая оценку болевого синдрома, частоту приступов стенокардии, нитроглицериновый порог, толерантность к физической нагрузке.

Оценивались показатели ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ, данные ЭХОКС.

Критерии эффективности оценивались на основании уменьшения числа приступов стенокардии и безболевого ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ, нормализации лабораторных показателей.

### Результаты исследований и их обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что в группе применения Тиотриазолина наблюдалась положительная динамика относительно клинического течения ИБС. Было отмечено более быстрое регрессирование болевого синдрома, к 3 дню пребывания больного в стационаре болевой синдром наблюдался у 2 пациентов первой и у 4 пациентов второй группы. К 10 дню ни у одного пациента, получавшего базисную терапию + Тиотриазолин, болевой синдром не был отмечен. Под конец наблюдения основная и контрольная группа достоверно отличались между собой по частоте приступов стенокардии – 1,02 и 2,04 соответственно, по их продолжительности 2–3 мин. и 4–5 мин., количеству доз изокета спрей, используемых в течение суток – 0 доз и 1–2 дозы.

Отмечено, что при включении Тиотриазолина в комплексную терапию инфаркта миокарда с пер-

вых часов развития заболевания, препарат позволил сократить частоту развития угрожающих жизни осложнений в остром и подостром периодах, снизить электрическую нестабильность миокарда, уменьшить частоту желудочковых нарушений ритма сердца.

Добавление Тиотриазолина к базисной терапии достоверно уменьшает количество эпизодов стенокардии и количество применяемых пациентами доз изокета спрей.

Таким образом, анализ клинического течения острого субэндокардиально инфаркта миокарда у больных, которые кроме базисной терапии получали Тиотриазолин, установил его положительное влияние на клиническую симптоматику с улучшением качества жизни у обследованных пациентов.

Анализ динамики лабораторных данных не выявил отрицательного влияния препарата на показатели анализа крови и мочи. Отсутствие нежелательной динамики лабораторных показателей свидетельствует о безопасности курсового лечения исследуемым препаратом.

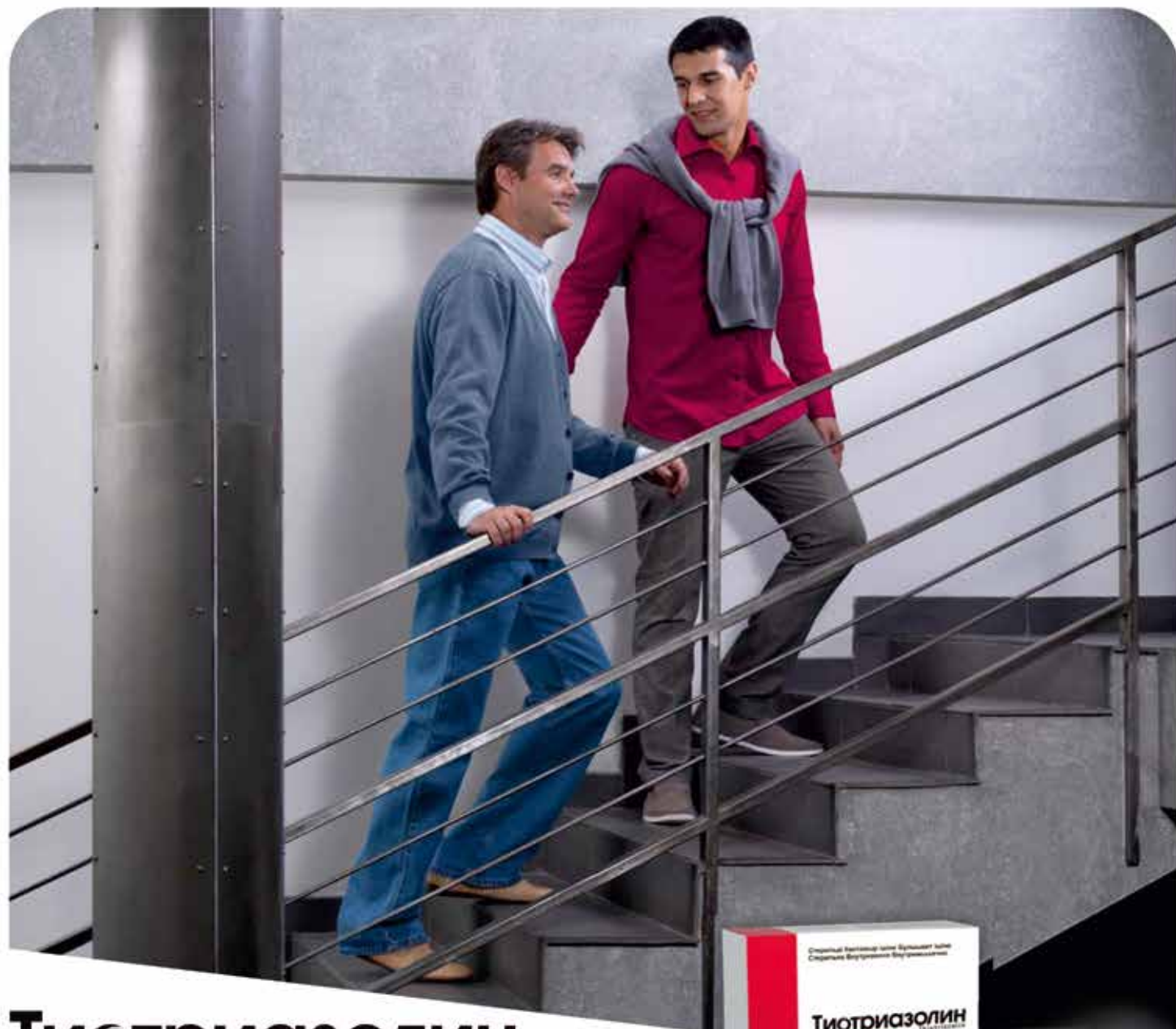
### Выводы

Добавление Тиотриазолина к базисной терапии ОКС достоверно уменьшает количество эпизодов стенокардии и количество применяемых пациентами доз изокета спрей.

Тиотриазолин является эффективным, хорошо переносимым и безопасным препаратом в терапии больных с ИБС, острым субэндокардиальным инфарктом миокарда. ■

### Список литературы

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленного ишемией. Новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности. УКР. // Кардиология, 2000. №4. С. 86–92.
2. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. Запорожье, 2005. 160 с.
3. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг, 2000. 432 с.
4. Шилов А.М. Некоторые особенности патогенеза ишемической болезни сердца. // РМЖ. 2007. Т. 15. №9.
5. Яковлева О.А., Савченко Н.П., Стопинчук А.В. Влияние тиотриазолина на состояние эндотелиальной дисфункции и липидоперикисный дисбаланс при моно- и комбинированной терапии метопрололом у больных ИБС. Запорожье, 2002. ВИП. 8. С. 245–249.



# Тиотриазолин - поддержка при ишемической болезни сердца и хронических гепатитах



## Показания к применению

В составе комплексной терапии

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

## Способ применения и дозы:

### Раствор для инъекций

Взрослым при остром инфаркте миокарда, хроническом гепатите с выраженной активностью проводится Тиотриазолин в первые 5 дней вводят внутримышечно по 2 мл 2,5 % раствора 2-3 раза в день (2-3 раза по 50 мг), или внутривенно медленно, со скоростью 2 мл/мин струйно по 4 мл 2,5 % раствора (100 мг) 1 раз в день, или капельно со скоростью 20-30 капель в минуту (1 ампулу 2,5 % раствора разводят в 150-250 мл физиологического раствора). С шестого по двадцатый день терапии назначают Тиотриазолин в таблетках (по 100-200 мг 3 раза в день).

При стенокардии напряжения и покоя и постинфарктном кардиосклерозе, хроническом гепатите минимальной и умеренной степени активности, Тиотриазолин вводят внутримышечно по 1 мл 2,5 % раствора 3 раза в день. Курс лечения - 20-30 дней.

### Таблетки

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

### Побочные действия

- аллергические реакции: зуд, гиперемия кожи, кожная сыпь (уртикарная, папулезная, мелкоочаговая, пятнистая).

Редко

- общая слабость, головокружение, шум в ушах

- тахикардия

- сухость во рту, тошнота, рвота, вздутие живота

В единичных случаях

- крапивница, ангионевротический отек и анафилактический шок

- артериальная гипертензия

- одышка и удушье

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата

- острая печеночная недостаточность

- беременность и период лактации

- детский возраст до 12 лет

### Лекарственные взаимодействия

Не установлены.

### Особые указания

Тиотриазолин, как кардиопротекторный препарат, можно применять в комбинации с базисными средствами терапии ишемической болезни сердца. Как гепатопротекторное средство может сочетаться с назначением традиционных методов лечения гепатитов соответствующей этиологии.

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

Не изучалось.

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

### Лекарственная форма

Раствор для инъекций, 2,5 % 4 мл №10 ампул

Таблетки 0,1 г №50

### ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ

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

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

### Разрешение

№3406 от 31.05.2012 до 21.04.2015

Ближе к людям

ARTERIUM



# Нарушение ритма сердца: трепетание предсердий у новорожденного. Случай из практики



Клименко Т.М.<sup>1</sup>, Карапетян О.Ю.<sup>1</sup>, Закревский А.Н.<sup>1</sup>,  
Сердцева Е.А.<sup>1</sup>, Каратай О.С.<sup>2</sup>, Солошенко И.В.<sup>2</sup>, Мельничук О.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

<sup>2</sup> Харьковский городской перинатальный центр, г. Харьков

**В статье приведено практическое наблюдение редкого для периода новорожденности нарушения ритма сердца – трепетания предсердий. Заболевание является одним из проявлений жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, не имеет характерной клинической картины, диагностируется только с помощью электрокардиограммы.**

Мерцательная аритмия является одним из самых тяжелых и в то же время малоизученных нарушений ритма у детей. Трепетание предсердий (ТП) – разновидность мерцательной аритмии, при которой имеется ускоренное ритмическое возбуждение и сокращение предсердий с частотой 350–400–480 имп./мин. [1]. ТП возникает вследствие активизации эктопического пейсмекера, расположенного в области предсердий, он становится водителем ритма, замещая работу синусового узла [2]. В педиатрической практике ТП встречается достаточно редко, составляя около 2% от всех фетальных аритмий и 20–25% от всех персистирующих тахикардий перинатального периода. Причиной ТП являются органические заболевания сердца с локализацией патологического процесса в предсердиях: врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, фиброэластоз, кардиты [3]. Однако в 14–30% случаев ТП встречается при отсутствии органического поражения миокарда и рассценивается как идиопатическое [3, 5].

До настоящего времени диагно-

стика и лечение этого вида сердечно-сосудистой патологии детского возраста вызывают значительные трудности, так как алгоритмы, предложенные для взрослых, у детей оказались недостаточно информативными. Высокая частота осложнений в виде сердечной недостаточности, тромбоэмболии, аритмогенной кардиомиопатии, остановки сердца, ведущих к высокой (17–21%) летальности, ставит проблему диагностики и лечения ТП у детей в ряд наиболее актуальных педиатрических проблем [6].

Клинически для новорожденных характерно беспокойство, возможен отказ от еды, рвота, быстрее развиваются симптомы сердечной недостаточности. Характерных аускультативных признаков ТП нет. Диагноз устанавливается с помощью электрокардиограммы (ЭКГ). Непосредственными механизмами, ведущими к очень частому возбуждению и сокращению при их трепетании, являются повышение автоматизма клеток в проводящей системе предсердий или механизм re-entry. В результате частого ритмичного возбуждения предсердий на ЭКГ

регистрируются частые регулярные предсердные волны, обозначаемые F (flutter). Последние очень похожи друг на друга, имеют характерную пилообразную форму. Волны F лучше выявляются во II, III, AVF и V<sub>1-2</sub> отведениях [6, 7]. Поскольку предсердия постоянно находятся в состоянии возбуждения – «трепещут» и практически отсутствует диастола предсердий, происходит нарушение предсердной гемодинамики.

Желудочковые комплексы QRS при ТП имеют обычную форму, т.к. возбуждение по желудочкам проходит обычным путем. Частота сокращения желудочков при ТП, как правило, меньше частоты сокращения предсердий вследствие наличия функциональной АВ-блокады: 2:1, или 3:1, или 4:1. В редких случаях функциональная АВ-блокада не возникает, и частота сокращения предсердий соответствует частоте сокращений желудочков (т.е. проведение 1:1). Чем младше ребенок, тем лучше проводимость и чаще ритм желудочков. Таким образом, у больного может наблюдаться правильный, но учащенный ритм сокращения желудочков вплоть до выраженной

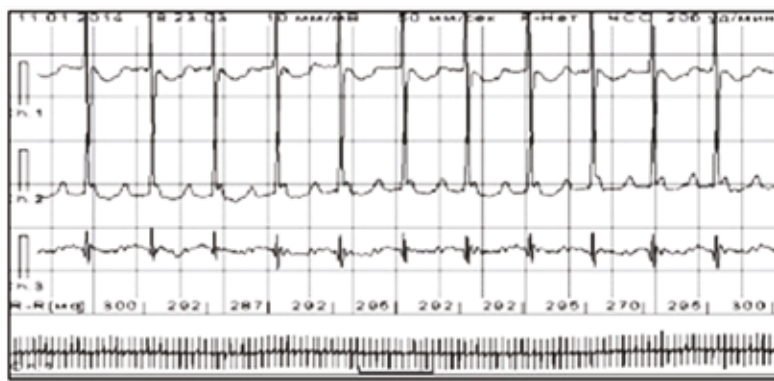
тахикардии. Реже, при наличии нарушения АВ-проведения, может возникнуть атриовентрикулярная блокада, когда сокращения предсердий и желудочков составляют 4:1, 5:1, 6:1 и т.д., что приводит к урежению желудочкового ритма вплоть до брадикардии [6, 7].

Лечение мерцательной аритмии предполагает три этапа: конверсию ритма, поддержание синусового ритма и контроль атриовентрикулярного проведения и ритма желудочков. При остро возникшей аритмии на первый план выступают мероприятия по конверсии ритма. Электроимпульсная терапия, используемая в терапевтической практике, для педиатров не всегда применима. Метод фармакологической кардиоверсии является методом выбора для купирования аритмии у детей. Важно отметить, что эффективность терапии зависит от длительности эпизода аритмии [3, 6].

Согласно требованиям приказа МЗ Украины №362 от 19.07.2005 года, препараты первой линии для купирования ТП – верапамил и пропранолол, препараты выбора – дигоксин и амиодарон [8]. При рецидивирующих формах ТП, отсутствии эффекта от медикаментозной кардиоверсии или наличии противопоказаний для ее применения методом выбора для восстановления ритма сердца является электрическая кардиоверсия после наркотизации одиночным разрядом из расчета 5,5 Дж/кг в сочетании с препаратами калия и малыми дозами амиодарона [6, 9].

Приводим собственное наблюдение пациента с трепетанием предсердий.

Женщина С., 24 лет, направлена врачом женской консультации в ХГПЦ в связи с наличием тахикардии у плода с ЧСС до 170 в 1 мин., что было расценено как проявление дистресса плода. Из анамнеза известно, что настоящая беременность вторая (первая закончилась рождением здорового ребенка), срок гестации 36 недель, протекала физиологично, факторов, отягощающих семейный анамнез, не выявлено. При проведении УЗИ плода с доплерометрией выявлено несогласованное сокращение камер сердца: предсердия сокращались с частотой свыше 200 в 1 мин., а желудочки – 170 в 1 мин. Учитывая сложившуюся ситуацию, консилиум решил родоразрешить женщину путем операции кесарева сечения. Девочка родилась с массой 2490,0 г, размерами 45–32–33 см; оценка по Апгар 5–7 баллов.



**Рисунок 1.** Эпизод мониторинга ЭКГ по Холтеру: трепетание предсердий с частотой ок. 400 имп./мин., сокращения желудочков с частотой 205 в 1 мин.



**Рисунок 2.** Эпизод мониторинга ЭКГ по Холтеру: трепетание предсердий 2:1 – 4:1 (возраст ребенка – 4,5 часа).



**Рисунок 3.** Эпизод мониторинга ЭКГ по Холтеру: момент кардиоверсии (возраст ребенка – 8,5 часа).

Состояние ребенка с момента рождения расценено как тяжелое за счет кардиореспираторной недостаточности, что потребовало протезирования функции дыхания при помощи искусственной вентиляции легких. С момента рождения наблюдалась тахикардия с ЧСС 190–220 в 1 мин., аускультативно тоны сердца умеренно звучные, патологических шумов не выявлено. Рентгенологическое исследование органов

грудной клетки: умеренно выраженный интерстициальный отек легких, положение сердца типичное, форма митральная, контуры четкие, КТИ – 55%. Высказано предположение о наличии у ребенка нарушения ритма сердца – пароксизмальной тахикардии. С целью купирования приступа введено внутривенно струйно быстро 0,5 мл аденозинтрифосфата (из расчета 0,2 мл 1,0% р-ра) – без эффекта. На консультацию



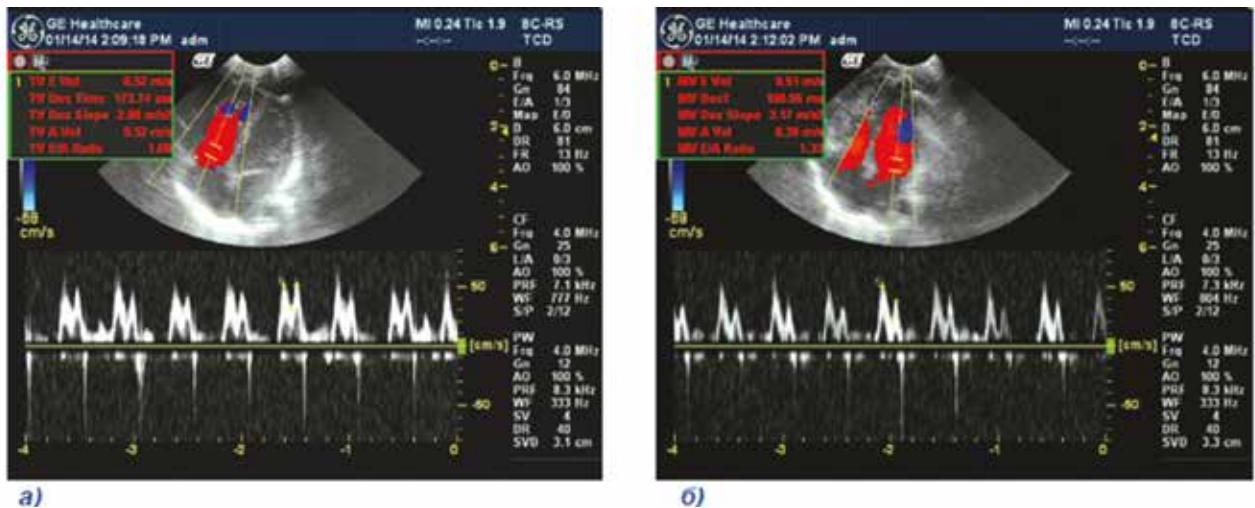


Рисунок 4. Допплерографические показатели: а – правого желудочка, б – левого желудочка.

вызван кардиолог, и проведенное кратковременное (10 мин.) мониторирование ЭКГ по Холтеру выявило трепетание предсердий (рис. 1).

Для проведения медикаментозной кардиоверсии назначен амиодарон в дозе 5 мг/кг внутривенно в течение 6 часов. Продолжено мониторирование ЭКГ по Холтеру. В динамике наблюдалось трепетание предсердий 2:1 – 4:1 (рис. 2), и через 5,5 часа от начала инфузии амиодарона ритм сердца нормализовался (рис. 3).

Состояние ребенка улучшилось, через 6 часов после успешной кардиоверсии переведена на самостоятельное дыхание и начато энтеральное кормление. Амиодарон продолжен в дозе 10 мг/кг/сут., а затем 5 мг/кг/сут. с переходом на таблетированную форму применения.

После проведения успешной медикаментозной кардиоверсии

проведена УЗ-диагностика сердца с доплеровским картированием. Заключение: сократительная способность сохранена. Гипокинетический тип центральной гемодинамики: ФВ – 56,94%, ФОО – 3,6 мм, левый сброс. Артериальный проток гемодинамически не значимый. Диастолическая дисфункция правого желудочка (рис. 4).

При проведении стандартной ЭКГ в динамике и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру через 10 дней после успешной медикаментозной кардиоверсии сохранялся регулярный синусовый ритм. Ребенок выписан из стационара под наблюдение кардиолога в возрасте 12 суток жизни.

### Выводы

При наличии у новорожденного ребенка подозрения на патологию

сердечно-сосудистой системы необходимо проведение эхокардиографии с доплеровским картированием, ЭКГ, по возможности с мониторингом по Холтеру.

Методом выбора при впервые выявленном трепетании предсердий у новорожденных является медикаментозная кардиоверсия с помощью антиаритмического препарата III класса – амиодарона. Проведение мониторинга ЭКГ по Холтеру параллельно медикаментозной кардиоверсии позволяет оценить эффективность проводимых мероприятий в режиме реального времени.

Проведение электрической кардиоверсии у новорожденного целесообразно при рецидивирующих формах трепетания предсердий, отсутствии эффекта от медикаментозной кардиоверсии или наличии противопоказаний для ее применения. ■

### Список литературы

1. Прахов А.В. Неонатальная кардиология. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2008. 388 с.
2. Atrial flutter in a newborn / P. Femitha, J. Rojo, B. Bharathi et al. // Interventional Medicine and Applied Science. 2011. V. 3(2). P. 77–79.
3. Weber R. Diagnosis and management of common fetal arrhythmias / R. Weber, D. Stambach, E. Jaeggy // J. Saudi Heart Association. 2011. V. 23. P. 61–66.
4. Epidemiology of atrial fibrillation / D. Bonhorst, M. Mendes, J. de Sousa et al. // Rev. Port. Cardiol. 2010. V. 29(7–8). P. 1207–1217.
5. Wren C. Cardiac arrhythmias in the fetus and newborn / Semin. Fetal Neonatal Med. 2006. V. 11. P. 182–190.
6. Ерастова Е.К. Механизмы развития и поддержания трепетания и фибрилляции предсердий в детском возрасте / Е.К. Ерастова, Е.П. Дикевич, М.А. Школьников // Лечащий врач. 2011. №7. <http://www.lvrach.ru/2011/07/15435239/>
7. Прахов А.В. Клиническая электрокардиография в практике детского врача: Руководство для врачей / А.В. Прахов. Н. Новгород: Издательство НГМА, 2009. 156 с.
8. Наказ МОЗ України №362 від 19.07.2005 року «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей». К., 2005. 84 с.
9. Atrial fibrillation in healthy adolescents after highly caffeinated beverage consumption: two case reports / J.R. Di Rocco, A. Doring, P.J. Morelli et al. // J. Med. Case Reports. 2011. V. 31(19). P. 60–66.

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье ребенка», 6(57), 2014, стр. 103–105.

# Возможность коррекции электролитных и вегетативных нарушений у больных пролапсом митрального клапана

Лазюк Д.Г., Гайдук В.Н., Пашкевич С.Ф., Чайковский В.В.,  
Крушевская Т.В., Петровская М.Е., Денисевич Т.Л., Карпова И.С., Гуль Л.М.  
Республиканский научно-практический центр «Кардиология» МЗ РБ, г. Минск

**Изучена возможность коррекции клинико-морфофункциональных, электролитных и вегетативных нарушений у больных пролапсом митрального клапана при использовании препарата Магне В6 и  $\beta$ -адреноблокаторов. Показано, что под влиянием 2,5-месячного курса лечения Магне В6 и особенно при сочетанном использовании Магне В6 с  $\beta$ -адренорепроблокатором метопрололом улучшается клиническое состояние, достоверно повышается внутриклеточный уровень магния, снижается давление в легочной артерии, улучшается автономная регуляция ритма сердца и снижается влияние центральной нервной системы на управление ритмом сердца, что приводит к увеличению variability его по показателям активности процессов регуляции, вариационного размаха и индекса напряжения. Отмечена тенденция к уменьшению глубины пролабирования митрального клапана на 24,3–27,3%.**

В настоящее время пролабирование митрального клапана (ПМК) в соответствии с Нью-Йоркской (1987 г.) и Омской (1990 г.) классификацией относят к «малым признакам» наследственной патологии соединительной ткани. В основе заболевания лежит повышенная экспрессия гена BW35 системы гистосовместимости HLA, что приводит к нарушению обмена магния, метаболизма коллагена, слабости соединительной ткани створок митрального клапана и их пролабиранию в полость предсердия [6].

Известно [3], что у 80% больных пролапсом митрального

клапана отмечают изолированные или сочетанные клинические проявления в виде кардиалгического, аритмического, гипервентиляционного, церебрального, липотимического, периферического сосудистого, психовегетативного синдромов. Многоликость клинических проявлений объяснить только наличием небольшой аномалии сердца невозможно. В качестве причин кардиалгий и других перечисленных выше клинических проявлений предполагается натяжение задней створки митрального клапана, дефицит магния [13, 7, 11], дисрегуляция и напряжение вегетативной

нервной системы [6, 8]. Наличие у пациентов с ПМК многочисленных клинических проявлений значительно снижает качество их жизни и заставляет постоянно обращаться к кардиологам, терапевтам и невропатологам.

Крайне противоречивы подходы к лечению данного заболевания: от рекомендаций воздержания от лечения до использования 10–12 различных групп препаратов [4, 2]. При наличии у пациентов выраженной кардиалгии и других жалоб, необходимо исходить из того, что на современном этапе знаний сложно воздействовать на ана-



томические признаки синдрома дисплазии соединительной ткани, кроме крайне редких случаев хирургического лечения ПМК III степени, сопровождающегося выраженной митральной регургитацией и недостаточностью митрального клапана. Одним из перспективных направлений лечения больных с ПМК может быть воздействие на отдельные патогенетические механизмы: нарушение активности вегетативной нервной системы и изменения электролитного обмена.

Целью нашей работы было изучение возможности коррекции клинико-морфофункциональных, электролитных и вегетативных нарушений у больных ПМК при использовании препаратов магния и  $\beta$ -адреноблокаторов.

**Материал и методы**

Под наблюдением находились 53 пациента с ПМК (20 мужчин и 33 женщины). Из них ПМК в сочетании с аномально расположенными хордами выявлен у 23,4%, ПМК I степени у 76,6%, ПМК II степени у 23,4%. Средний возраст обследованных –  $28,6 \pm 1,12$  лет. Все больные обследованы дважды, в динамике: исходно и через 2,5 месяца.

Клинически у больных ПМК выделяли кардиалгический, церебральный, липотимический, аритмический, сосудистый, гипервентиляционный, психо-вегетативный и астенический синдромы. Оценка клинического состояния проводилась до и после лечения в баллах по самоощущению больных.

Состояние вегетативной нервной системы оценивали с помощью метода математи-

ческого компьютерного анализа variability ритма сердца (BPC) с использованием отечественного аппарата «Каскад-М». В соответствии с международными стандартами для анализа BPC регистрировали ЭКГ в течение 5 минут. Оценивали показатели, предложенные Р.М. Баевским [1]: мода (Mo), амплитуда моды (Амо), вариационный размах (dX), индекс вегетативного равновесия (ИВР), индекс функционального состояния (ИФС), индекс напряжения (ИН), показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР).

Эхокардиографическое обследование выполнялось в соответствии с рекомендациями и протоколом Американской коллегии кардиологов. Исследование в режимах М-, В-ЭхоКГ, доплеровском импульсном (PW), непрерывном

Таблица 1. Динамика изучаемых показателей в группах больных ПМК до и после лечения

Показатели	Группы / Больные					
	I-я Без лечения, n=16		II-я		III-я Магне В6 + метопролол, n=20	
	до	после	до	после	до	после
ПМК (мм)	4,33±1,9	3,75±2,5	4,43±0,37	3,22±0,57	4,52±0,51	3,42±0,71
АДЛА (мм рт.ст.)	15,5±2,24	17,53±2,98	19,10±1,51	12,33±3,1*	22,04±2,2	18,27±1,71
ЧСС (сидя)	80,0±8,02	77,2±4,11	67,1±2,52	68,71*±2,78	80,86±3,76	70,71±2,11*
14 (О)	0,75±0,06	0,77±0,04	0,89±0,03	0,86±0,04	0,75±0,04	0,85±0,03
АМО (%)	42,6±8,07	35,6±3,1	32,5±2,47	34,82±2,49	41,41±2,06	36,3±2,34
ДХ (с)	0,32±0,02	0,34±0,05	0,61±0,13	0,49±0,07	0,35±0,02	0,46±0,01*
НН (усл.ед.)	92,5±32,59	83,25±27,5	42,5±7,18	46,42±7,87	82,42±12,1	58,85±12,71*
ПАПР (усл.ед.)	58,5±16,54	47,0±6,6	37,44±3,69	41,0±3,94	56,29±4,59	43,00±3,94*
Mg++ ммол/л	1,89±0,1	1,98±0,3	1,83±0,17	2,12±0,09*	1,77±0,09	2,06±0,12*
K* ммол/л	75,0±2,23	80,0±5,21	82,5±1,75	79,5±2,91	79,5±2,57	80,9±2,76

\* –  $p < 0,05$ , достоверность различий до и после лечения. Изменения степени глубины пролабирования митрального клапана во всех группах наблюдения были недостоверными. Хотя в группах лечения отмечена более отчетливая тенденция к уменьшению глубины пролабирования митрального клапана (I группа на 13,4%, II-ая – на 27,3%, III – на 24,3%).

(CW), цветного картирования (CD) и Tvi (тканевой количественный доплер) выполнены на цифровых системах HDI 5000 (ATL-Philips) и Vivid-5 (General Electric – Vingmed) с использованием фазированных широкополосных датчиков (частота 2,25 мHz). В качестве диагностических критериев использованы «жесткие критерии», определяющие пролабирование как смещение створок митрального клапана (МК) по отношению к кольцу МК более чем на 2 мм в систолу при толщине сомкнутых створок в фазу диастазиса не менее 5 мм. При определении глубины пролабирования МК в полость левого предсердия использована классификация Н.М. Мухарлямова и соавт. ПМК I степени – пролабирование створок 3–5 мм, II степени – 6–9 мм, III степени – более 9 мм.

Фенотипические маркеры синдрома дисплазии соединительной ткани определяли по карте фенотипических признаков [10]. Определяли уровень внутриклеточного магния ( $Mg^{++}$ ) в эритроцитах спектрофотометрически по цветной реакции с магоном. Концентрацию калия ( $K^+$ ) в эритроцитах определяли методом пламенной фотометрии.

Пациенты ПМК в зависимости от проводимой терапии были разделены на 3 группы: 1-я группа – без лечения (16 человек); 2-я группа, получавшие препарат Магне В6 (17 человек), 3-я группа, принимавшие Магне В6 в сочетании с  $\beta$ -адреноблокатором (20 человек). Препарат Магне В6, содержащий 479 мг лактата магния и 5 мг витамина В6 (последний участвует в транспорте магния внутрь клетки), назначался по 1 табл. 3 раза в день в течение 2,5 месяцев больным 2-ой и 3-ей группы. Больные 3-ей группы кроме Магне В6 получали селек-

тивный  $\beta$ -адреноблокатор метопролол в дозе 50–25 мг в день в течение 2 недель, затем 12,5 мг в течение 2 месяцев. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени ПМК, суммарному баллу фенотипических маркеров синдрома дисплазии соединительной ткани. Всем трем группам больных ПМК были даны рекомендации по немедикаментозному лечению и здоровому образу жизни.

Статистическую обработку проводили на ПЭВМ с применением метода вариационной статистики. Выборки сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента.

### Результаты исследования

Необходимо отметить, что в целом по всей группе обследованных снижение уровня магния в эритроцитах выявлено у 41,5% больных ПМК. Изучение динамики морфофункционального состояния проводилось по данным эхокардиографии, вегетативной регуляции – по результатам variability ритма сердца, электролитного обмена – по уровню магния, калия, натрия в эритроцитах. В процессе лечения 2 больных ПМК прекратили прием Магне В6 из-за появления поташнивания и чувства дискомфорта в подложечной области. Ниже в таблице приведены только те показатели, по которым обнаружены достоверные изменения или выраженные тенденции к изменениям.

Клиническое улучшение состояния (уменьшение выраженности кардиального, аритмического, церебрального, гипервентиляционного синдромов) в процессе динамического наблюдения было у 30% больных I группы, у 60% II группы и у 87,5% больных ПМК III группы.

У больных ПМК, не получавших лечения (I группа), до-

стоверных различий в показателях морфофункционального состояния, показателях variability ритма сердца и электролитного обмена в процессе динамического наблюдения не выявлено.

Во II группе после 2,5-месячного лечения Магне В6 отмечено достоверное повышение уровня внутриклеточного  $Mg^{++}$  с  $1,83 \pm 0,17$  до  $2,12 \pm 0,09$ , ( $p < 0,04$ ) и снижение давления в легочной артерии (АдсЛА) с  $19,1 \pm 1,51$  до  $12,33 \pm 3,1$  ( $p < 0,05$ ).

В III группе выявлено достоверное изменение показателей variability ритма сердца: снижение ЧСС в положении сидя с  $80,86 \pm 3,76$  до  $70,71 \pm 2,11$  уд. в 1 мин. ( $p < 0,04$ ), показателя адекватности процессов регуляции ПАПР с  $56,29 \pm 4,59$  до  $43,0 \pm 3,94$  усл.ед. ( $p < 0,05$ ), увеличение variability ритма сердца по показателю вариационного размаха dX с  $0,35 \pm 0,02$  до  $0,46 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ ), снижение индекса напряжения ИН с  $82,42 \pm 12,1$  до  $58,85 \pm 12,71$  ( $p < 0,05$ ) и достоверное увеличение внутриклеточного магния с  $1,77 \pm 0,09$  до  $2,06 \pm 0,12$  ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют об улучшении автономных регуляторных процессов и снижении централизации управления ритмом сердца при сочетанном лечении солями магния и метопрололом. Кроме того, в этой группе выявлена отчетливая тенденция к снижению давления в легочной артерии: с  $22,04 \pm 2,2$  до  $18,27 \pm 1,71$ .

Таким образом, монотерапия магне В6 сопровождалась клиническим эффектом у 60% обследованных больных ПМК, достоверным повышением уровня магния в клетках и снижением артериального давления в легочной артерии. Глубина пролабирования митрального клапана при этом имела тенденцию к уменьшению.



Сочетанная терапия Магне В6 и β-адреноблокатором позволила достигнуть клинического улучшения у 87,5% больных ПМК, достоверно увеличить уровень внутриклеточного магния и получить положительные тенденции снижения давления в системе легочной артерии. Меньшее снижение давления в системе легочной артерии может быть обусловлено эффектом β-адреноблокаторов. Кроме этого, улучшились регуляторные процессы вегетативной нервной системы, что нашло отражение в достоверных изменениях показателей вариабельности ритма

сердца. Уменьшалась глубина пролабирования митрального клапана на 24,3%.

Свидетельство участия адренергической системы и ее блокаторов в регуляции ионных токов магния обнаруживали многие авторы [5, 9, 12]. При этом большинство исследователей считают, что лечение солями Mg<sup>++</sup> в сочетании с β-адреноблокатором приводит к увеличению магния в клетке [9]. Однако наряду с этим встречаются работы [5], предполагающие, что β-адреноблокатор ингибирует поступление магния в клетку. Полученные нами

данные о повышении Mg<sup>++</sup> на 16,4% в группе сочетанного лечения и 15,8% в группе монотерапии Магне В6 не подтверждают последнего мнения.

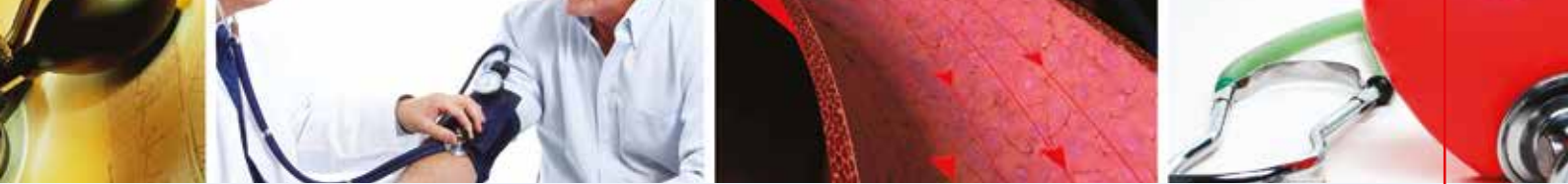
### Заключение

У больных ПМК с наличием фенотипических маркеров синдрома дисплазии соединительной ткани сочетанная терапия Магне В6 и β-адреноблокаторами может быть оправдана в связи с их влиянием на патогенетические механизмы заболевания: вегетативную дисрегуляцию и нарушения ионного обмена. ■

### Список литературы

1. Баевский Р.М., Кириллов О.П., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе // М., Наука. 1984. 220 с.
2. Бова А.А., Трисветова Е.Л. Первичный пролапс митрального клапана: клиника, диагностика, лечение, осложнения // Сб. инструктивно-методич. документов «Современные методы диагностики, лечения, профилактики заболеваний». Минск. 2003. Том 3. С. 79–100.
3. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д., Пак Л.С. и др. Пролапс митрального клапана. Часть I. Фенотипические особенности и клинические проявления // Кардиология. 1998. №1. С. 72–80.
4. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана // Сердеч. Недостаточность. 2001. №6. С. 287–290.
5. Титов В.Г. Диагностическое значение определения магния в сыворотке крови // Клин. лаб. диагност. 1995. №2. С. 3–7.
6. Boudoulas H., Wooley C.F. Mitral valve prolapse syndrome. Evidence of hyperadrenergic state // Postgrad. Med. 1988. Vol. 29, Spec. №. P. 152–162.
7. Coghlan H.C., Natello G. Erythrocyte magnesium in symptomatic patients with primary mitral valve prolapse: relationship to symptoms, mitral leaflet thickness, joint hypermobility and autonomic regulation // Magnes-Trace-Elem. 1991–1992. Vol. 10, №2–4. P. 205–214.
8. Davies A.O., Mares A., Pool J.L., Taylor A.A. Mitral valve prolapse with symptoms of beta-adrenergic hypersensitivity. Beta-adrenergic receptor supercoupling with desensitization on isoproterenol exposure // Amer. J. Med. 1987. Vol. 82. №2. P. 193–201.
9. Eckstein J., Weirich J., Kalusche D., Susilo R. Sotalol-induced QT-prolongation can be prevented by potassium/magnesium supplementation // European Heart Journal. 2001. Vol. 22. P. 56.
10. Glesby M.J., Pyentz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // J. Amer. Med. Ass. 1989. Vol. 262, №4. P. 523–528.
11. Lichodziejewska B., Klos J., Rezler J. et al. Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation // Amer. J. Cardiology. 1997. Vol 79. №6. P. 768–772.
12. Matejeric D., Nestorovic J., Pavlovic M. et al. Effect of cyclic nucleotides on ionic changes in the rat myocardium under condition of blockade of adrenergic receptors // Period. Biol. 1988. V. 89, №4. P. 307–310.
13. Reba A., Lutfalla G., Darlu P. Magnesium et syndrom de Barlov // Inform. Cardiol. 1988. Vol. 12, №6. P. 511–518.

*Впервые опубликовано в Медицинском журнале: рецензируемый научно-практический журнал. - 2005. - №4. - С. 74-76*



# Артериальная гипертензия у подростков: факторы стабилизации и прогрессирования



**Корнев Н.М.**, Богмат Л.Ф., Носова Е.М., Яковлева И.М., Никонова В.В., Бессонова И.Н.  
ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков

На основании данных обследования 120 подростков с артериальной гипертензией было установлено, что по мере нарастания у них индекса массы тела увеличиваются глубина и частота нарушений функции эндотелия (в пробах эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации), которые тесно коррелируют с нарушениями в липидном спектре крови, углеводном и пуриновом обмене, а также сопровождаются повышением уровня эндотелина-1 и факторов воспаления (С-реактивного протеина, интерлейкина-6, ФНО- $\alpha$ ), а также микроальбуминурией. Полученные результаты могут быть использованы для выделения среди подростков с артериальной гипертензией лиц, нуждающихся в более интенсивном наблюдении и лечении с контролем метаболизма липидов, углеводов и пуринов.

Прогрессирование артериальной гипертензии (АГ) с развитием осложнений, в том числе атеросклеротических и тромбоэмболических (инфаркт миокарда, инсульт), происходит под влиянием различных агрессивных факторов, воздействующих как непосредственно, так и опосредованно через формирование дисфункции эндотелия [1–5].

АГ у подростков представляет собой неоднородную группу как по механизмам формирования, так и по клинико-гемодинамическим и нейрогуморальным составляющим. У одних, преимущественно у подростков с отягощенной наследственностью,

АГ формируется как самостоятельное заболевание под влиянием активации нейрогуморальных систем (САС, РААС и др.) и изменений взаимоотношений центрального и периферического звеньев гемодинамики. У других АГ является составляющей метаболического синдрома (МС), который представляет собой клинико-патогенетический симптомокомплекс взаимосвязанных нарушений процессов обмена (углеводного, липидного, пуринового), механизмов регуляции функции эндотелия и гемодинамики в целом, которые формируются на фоне нейрогуморальной дисфункции. Одним из основных

условий формирования МС является наличие сниженной чувствительности тканей к инсулину, так называемая инсулинорезистентность, которая сопровождается системной гиперинсулинемией [6–9].

Проблема АГ и ожирения, как составляющих метаболического синдрома, за последние годы приобрела масштабы эпидемии не только в нашей стране, но и во всем мире. На современном этапе жировая ткань не рассматривается лишь как энергетическое депо, ее роль выходит далеко за рамки энергетического обмена. Новые данные представляют ее как эндокринный и паракринный орган,

который способен влиять на другие органы и системы [10–14].

**Цель исследования** – установление частоты и характера распределения факторов риска формирования осложнений у подростков с АГ в зависимости от массы тела.

**Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 120 подростков-юношей 13–18 лет с АГ. Контрольную группу составил 21 практически здоровый подросток с нормальной массой тела и нормальными показателями артериального давления (АД).

Диагноз АГ, ее степень и стадию устанавливали индивидуально на основании показателей суточного профиля АД, в соответствии с принятой на III конгрессе педиатров Украины Классификацией первичной артериальной гипертензии у детей (2006) и Рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ (2013). В исследование не включались подростки с вторичными формами АГ (эндокринная патология – феохромоцитома, гипертиреоз; врожденные аномалии сердца и крупных сосудов – коарктация аорты, недостаточность клапанов аорты; воспалительные поражения и аномалии сосудов почек и др.).

Физическое развитие подростков оценивалось по показателям антропометрических параметров (рост, масса тела, объем талии

(ОТ) и объем бедер (ОБ)) и расчетам индекса массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>). Значения ИМТ оценивали по номограммам с учетом возраста и пола ребенка. ИМТ, который находился между 15 и 85%, расценивался как нормальный, между 85 и 97% – как избыточная масса тела, а выше 97% – как ожирение. Показателем абдоминального ожирения у подростков после 16 лет был объем талии ≥94 см, а у детей до 16 лет – выше 90% (IDE, 2007).

Подростки с АГ были распределены в подгруппы в зависимости от индекса массы тела. В первую подгруппу вошли 43 подростка с артериальной гипертензией и нормальной массой тела (ИМТ не превышал 85%), во вторую – 25 человек с АГ и избыточной массой тела (ИМТ находился в пределах от 85 до 97%), а в третью – 52 подростка с АГ и ожирением (ИМТ превышал значения 97%).

Всем исследуемым проведено суточное мониторирование АД (СМАД). СМАД проводили аппаратом АВРМ-04 (Венгрия), определяли средние значения систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в дневное и ночное время, пульсовое давление, суточный индекс (СИ) для САД и ДАД.

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивали с помощью ультразвукового исследования сердца в М- и В-режимах с использованием датчика 3,5 МГц на аппарате

Sonoline-SL1 фирмы Siemens по стандартной методике, рекомендованной Ассоциацией специалистов по эхокардиографии. Определяли следующие показатели: диаметр аорты (ДА), диаметр левого предсердия (ДЛП), диаметр левого (ДЛЖ) и правого желудочков сердца (ДПЖ), толщину задней стенки левого желудочка (ТМЗСлж) и межжелудочковой перегородки (ТММЖП) и относительную толщину стенки левого желудочка (ОТСЛЖ).

Функция эндотелия сосудов оценивалась с помощью цифровой системы ультразвуковой диагностики SA 8000 Live линейным датчиком 5 МГц по методике Celermajer с соавт. [15]. Плечевую артерию визуализировали в продольном направлении на 2–5 см выше сгиба локтя. Диаметр плечевой артерии оценивали в состоянии покоя после 10-минутного отдыха. Стимулом, который вызывает зависимость от эндотелия вазодилатацию, является реактивная гиперемия, которая создается манжеткой с давлением на 40–50 мм рт.ст. выше систолического АД данного индивидуума. Диаметр оценивали после снятия манжетки через 60 с. Через 15 минут после установления диаметра артерии пациенту давали 0,5 мг нитроглицерина под язык в качестве независимого стимула. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать прирост ее диаметра на 10% и более от исходного в пробе с реактивной гиперемией и на 20% и более – в

Таблица 1. Антропометрические показатели подростков с АГ в зависимости от массы тела (M±m)

Показатели	С АГ и нормальной массой тела (n=43)	С АГ и избыточной массой тела (n=25)	С АГ и ожирением (n=52)
Масса тела, кг	72,77±1,90	85,66±1,79*	102,47±3,16*
Рост, см	180,92±2,01	179,66±1,42	178,53±1,56
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	22,21±0,35	26,55±0,35*	31,98±0,67*
ОТ, см	76,07±1,04	88,77±1,69*	96,63±1,65*
ОБ, см	94,15±1,39	103,11±1,20*	107,69±1,54*
Индекс ОТ/ОБ	0,80±0,01	0,86±0,01*	0,89±0,01*

Примечание: \* – p<0,001 по сравнению с подростками с АГ и нормальной массой тела.





пробе с нитроглицерином.

Эндотелин-1 в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа с помощью набора DRG (International Inc., USA). Количественное определение С-реактивного протеина (СРП) в сыворотке крови проводилось с помощью конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа. Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови определялось твердофазным иммуноферментным методом с использованием тест-систем «ИЛ-6 ИФА-Бест», (г. Новосибирск, Россия); содержание ФНО-α – с использованием тест-систем «ФНО-α ИФА-Бест» (ЗАТ «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия) на иммуноферментном анализаторе Humanreader фирмы Human (Германия).

Определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови проводили энзиматическим колориметрическим методом с уриказой и пероксидазой с использованием диагностических наборов Liquick Cor-UA (Польша).

Статистическая обработка материала проведена на IBM PC/Pentium-4 с использованием пакета прикладных программ SPSS 17.0.

### Результаты и обсуждение

Анализ средних значений антропометрических показателей исследуемых подростков свидетельствует о достоверном превышении массы тела, индекса массы тела, ОТ, ОБ, а также индекса ОТ/ОБ в подгруппах пациентов с избыточной массой тела и ожирением (табл. 1).

Показатели суточного мониторинга АД свидетельствуют о том, что у подростков с АГ и нормальной массой тела плотность гипертензии в течение суток значительно превосходит ее плотность как у подростков с избыточной массой тела, так и с ожирением (табл. 2). Так, у подростков с АГ и избыточной массой тела частота регистрации повышенного как систолического, так и диастолического АД находилась в пределах от 21,2 до 31,3% времени суток, у подростков с АГ и ожирением – от 20,1 до 43,0%, преобладая в ночное время, в то время как у юношей с АГ и нормальной массой тела – от 28,0 до 45,6% времени суток, также преобладая в ночное время.

Доказано, что формирование различных вариантов гипертрофии миокарда является независимым фактором риска развития таких осложнений АГ, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, аритмии, хроническая сердечная недостаточность [16–17].

При изучении основных морфофункциональных параметров сердца (по данным ЭхоКГ) было установлено, что у подростков с АГ по мере нарастания массы тела происходит перестройка миокарда с вовлечением в процесс как левого, так и правого желудочков сердца, левого предсердия, с развитием гипертрофии миокарда (эксцентрической, концентрической ремоделирования).

Известно, что формирование АГ ассоциируется с нарушением не только адекватного контроля тонуса периферических сосудов,

но прежде всего с нарушением функции эндотелия. При этом снижается способность эндотелия выделять релаксирующие факторы, но сохраняется или даже увеличивается продукция сосудосуживающих компонентов [3, 18].

При изучении показателей эндотелиальной функции (ЭФ) у подростков с АГ в зависимости от массы тела было установлено (табл. 4), что исходные показатели диаметра плечевой артерии не отличались в исследуемых подгруппах.

Процент прироста диаметра артерии после реактивной гиперемии у подростков с АГ и нормальной массой тела достиг в среднем 14,2%, что отвечает нормальным значениям, но при этом у 40,9% из них этот показатель не достигал 10%.

У пациентов с АГ и избыточной массой тела процент прироста диаметра плечевой артерии на эндотелийзависимый стимул по группе в целом также был лишь несколько выше 10% (11,15±0,03%), но у 48,6% лиц он не достиг этого уровня.

В группе юношей с АГ и ожирением процент прироста диаметра у большинства (70,00±6,48%) в пробе с реактивной гиперемией не достиг нормальных значений и в среднем составил 6,6% (табл. 4).

При проведении пробы с нитроглицерином (стимулированная эндотелийнезависимая вазодилатация) установлено, что у подростков с АГ и нормальной массой тела прирост диаметра плечевой артерии соответствовал норме – 23,80±0,02%, у пациентов с АГ и избыточной массой тела –

Таблица 2. Индекс времени гипертензии в течение суток у подростков с АГ в зависимости от массы тела (M±m, %)

Показатели	С АГ и нормальной массой тела (n=43)			С АГ и избыточной массой тела (n=25)			С АГ и ожирением (n=52)		
	день	ночь	сутки	день	ночь	сутки	день	ночь	сутки
САД	28,2±5,4	45,3±7,0	38,7±6,0	21,2±5,5	31,3±7,8	27,4±4,4*	20,1±3,3	43,0±5,2	28,1±3,6*
ДАД	38,6±6,5	32,0±7,8	35,0±6,8	23,0±6,0	26,8±8,4	24,4±3,0*	21,5±3,3	30,3±4,7	26,6±3,5*

Примечание: \* – p<0,001 по сравнению с подростками с АГ и нормальной массой тела.

Таблица 3. Морфофункциональные параметры сердца у подростков с АГ с учетом массы тела (M±m)

ЭхоКГ-показатели	Группа контроля (n=30)	С АГ и нормальной массой тела (n=43)	С АГ и избыточной массой тела (n=25)	С АГ и ожирением (n=52)
ДА, см	2,60±0,03	2,73±0,04	2,94±0,05**	3,00±0,04**
ДЛП, см	2,56±0,05	2,60±0,02	2,71±0,04	2,72±0,03*
ДЛЖ, см	4,72±0,05	4,73±0,07	4,88±0,10	4,91±0,08*
ДПЖ, см	1,85±0,05	2,07±0,04	2,30±0,07**	2,34±0,07**
ТМЗСЛЖ, см	0,67±0,02	0,68±0,01	0,78±0,03**	0,75±0,01**
ТМЖП, см	0,71±0,01	0,71±0,01	0,81±0,03**	0,79±0,01**
ММЛЖ, г	101,91±6,93	112,66±5,59	129,92±6,67**	120,59±4,43*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	61,70±4,31	62,66±2,75	64,58±2,96	58,24±1,94
ОТСЛЖ, усл.ед.	0,28±0,01	0,29±0,06	0,33±0,01**	0,31±0,01*

Примечание: \* – если p<0,05; \*\* – p<0,01 в сравнении с группой контроля.

Таблица 4. Показатели функции эндотелия у подростков с АГ в зависимости от массы тела (M±m)

Показатели, см	С АГ и нормальной массой тела (n=43)	С АГ и избыточной массой тела (n=25)	С АГ и ожирением (n=52)
Диаметр артерии в состоянии покоя	0,420±0,007	0,420±0,007	0,420±0,007
Диаметр артерии через 1 мин. после реактивной гиперемии	0,420±0,007	0,420±0,007	0,420±0,007
	14,20±0,02% прироста	11,15±0,01% прироста	6,66±0,03% прироста
Диаметр артерии через 5 мин. после приема нитроглицерина	0,52±0,01	0,50±0,07	0,52±0,06
	23,8±0,02% прироста	11,15±0,03% прироста	15,51±0,01% прироста
Диаметр артерии через 10 мин. после приема нитроглицерина	0,49±0,01	0,52±0,009	0,50±0,07
	-5,81±0,03% прироста	4,05±0,02% прироста	-3,83±0,04% прироста

лишь 11,15±0,03%, а у лиц с АГ и ожирением – 15,50±0,01%. При этом у 47,7% подростков с АГ и нормальной массой тела не произошло достаточной дилатации сосуда на мощный стимул, который является нитроглицерин, а в группах с избыточной массой тела и с ожирением это отмечено у большей половины исследуемых (62,0%). Кроме того, у подростков с АГ и избыточной массой тела через 10 мин. после пробы с нитроглицерином продолжался прирост диаметра плечевой артерии (+4,05%) в отличие от подростков двух других подгрупп, у

которых в ответ на снижение его концентрации в сыворотке крови диаметр сосудов возвращался к исходным величинам (табл. 4).

Таким образом, наиболее выраженные нарушения эндотелийзависимой вазодилатации установлены у подростков с АГ и ожирением, в то время как эндотелийнезависимая вазодилатация (стимулированная нитроглицерином) была снижена также у подростков с ожирением, но особенно у лиц с АГ и избыточной массой тела.

Исследования последних лет показали, что в развитии эндо-

телиальной дисфункции особая роль принадлежит активной локальной секреции эндотелина-1 с нарушением его утилизации [3]. При изучении этого показателя у подростков с АГ было установлено, что средние значения эндотелина-1 были достоверно выше у юношей с АГ и ожирением (p<0,001), у подростков с нормальной и избыточной массой тела отмечена лишь тенденция к его повышению (p<0,1) (табл. 5).

Так как жировая ткань является одним из наиболее мощных продуцентов провоспалительных цитокинов, а степень выражен-



Таблица 5. Показатели эндотелина-1, факторов системного воспаления (ИЛ-6, СРП, ФНО-α) и микроальбуминурии у подростков с АГ в зависимости от массы тела (M±m)

Показатели	Контрольная группа (n=21)	С АГ и нормальной массой тела (n=43)	С АГ и избыточной массой тела (n=25)	С АГ и ожирением (n=52)
Эндотелин-1, пмоль/л	0,69±0,03	0,84±0,12	0,78±0,07	0,95±0,12*
Интерлейкин-6, пг/мл	1,80±0,31	2,74±1,58	2,31±0,30	4,80±2,70
М-реактивный протеин, мг/л	0,71±0,32	1,26±0,22	2,73±0,66*	7,45±1,62**
ФНО-α, пг/мл	1,61±0,22	2,16±0,88	2,26±0,92	3,25±1,81
Микроальбуминурия, мг/л	5,43±0,99	33,59±4,53**	23,51±6,98*	24,46±4,13*

**Примечание:** \* – p<0,01 в сравнении с группой контроля; \*\* – p<0,001 в сравнении с группой контроля.

ности ожирения, особенно абдоминального, тесно коррелирует с уровнем циркулирующих маркеров воспаления не только у больных МС, но и в общей популяции взрослого населения, представлялось важным проанализировать характер изменений этих показателей у подростков с АГ в зависимости от массы тела.

Установлено, что показатели ИЛ-6 и ФНО-α у подростков с АГ при наличии избыточной массы тела и ожирения были выше по сравнению с контрольной группой, но не достигали уровня достоверности и не имели значимых различий в исследуемых подгруппах (табл. 5). Средние же значения СРП у подростков постепенно увеличивались от группы с нормальной массой тела к группе с избыточной и ожирением (p<0,01; p<0,001) (табл. 5).

Ранее проведенные исследования показали, что наличие МАУ является маркером не столько дисфункции эндотелия клубочкового аппарата почек, сколько генерализованной дисфункции эндотелия. Именно этот показатель является предиктором сердечно-сосудистой патологии, в том числе у больных с АГ [19].

При оценке уровня МАУ было установлено достоверное повышение его значений у подростков с АГ всех исследуемых подгрупп, но в группе подростков с АГ и нормальной массой тела эти показате-

ли были достоверно выше показателей других подгрупп (табл. 5).

Исследования показали, что нарушения пуринового обмена – гиперурикемия как у лиц с АГ, так и с АГ и ожирением необходимо рассматривать с позиций формирования дисфункции эндотелия за счет как уменьшения освобождения NO, пролиферации эндотелиальных клеток, стимуляции продукции СРП и ФНО-α, так и действия других медиаторов воспаления через стимуляцию митогенактивированной протеинкиназы и ядерных факторов транскрипции [20, 21].

При изучении показателей уровня мочевой кислоты в сыворотке крови бессимптомная гиперурикемия установлена у 56,2±6,2% подростков с АГ по группе в целом, с некоторым преобладанием у подростков с АГ и ожирением в сравнении с юношами с АГ и нормальной массой тела (58,9±5,3% против 51,0±5,3%; p<0,1).

Таким образом, у подростков с АГ и избыточной массой тела, но особенно у лиц с АГ и ожирением установлено повышение уровня наиболее мощного фактора вазоконстрикции эндотелина-1, а также факторов системного субклинического воспаления (СРП, ФНО-α), которые и определяют дестабилизацию функции эндотелия у этой категории подростков, способствуя стабилизации и прогрессированию заболевания.

Наиболее высокий уровень МАУ, который установлен у подростков с АГ и нормальной массой тела, при отсутствии существенного повышения уровня эндотелина-1 и факторов системного воспаления, в некоторой степени можно объяснить более значимой гемодинамической нагрузкой на эндотелий сосудов за счет высокой плотности АГ в течение суток, а также возможным действием других, не учтенных в данном исследовании факторов.

### Выводы

У подростков с АГ по мере нарастания индекса массы тела происходит дезадаптивное ремоделирование миокарда левого и правого желудочков сердца, левого предсердия, развитие их гипертрофии (эксцентрической, концентрического ремоделирования), а также формирование эндотелиальной дисфункции. Эти явления сопровождаются повышением уровня эндотелина-1, МАУ и факторов субклинического воспаления (СРП, ИЛ-6, ФНО-α).

Подростки с АГ и различным уровнем повышения индекса массы тела требуют особого внимания и более интенсивного контроля как АД, так и изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и показателей дестабилизации функции эндотелия (эндотелина-1, МАУ, СРП, ИЛ-6, ФНО-α). ■

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье ребёнка», 3(54), 2014, стр. 6–11.



# Выбор оптимального препарата для старта терапии у пациентов с АГ, АГ и ИБС: фокус на Престариум®

**Влияние артериальной гипертензии (АГ) на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность является объектом пристального изучения во всем мире. АГ относится к проблемам, которые представляют собой фундаментальную основу для сердечно-сосудистого континуума, и обуславливает целый ряд причинно-следственных взаимосвязей, которые неблагоприятно сказываются на риске развития различных заболеваний и осложнений.**

Артериальная гипертензия является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны АГ является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, а с другой – самостоятельным заболеванием.

Прямая зависимость между АГ и риском развития ИБС, инсульта и сердечной недостаточности была продемонстрирована еще во Фремингемском исследовании [1].

Частое сочетание АГ и ИБС (более 80%) наглядно демонстрирует данные крупного международного проспективного регистра REACH [2], составленного на основании данных о 67 888 больных с хроническим атеросклерозом различной локализации, собранных в 44 странах мира. При этом отмечается недостаточный контроль уровня артериального давления (АД) у больных АГ и ИБС. Уровень АД выше 140/90 мм рт.ст. зафиксирован у 40–67% пациентов в разных регионах мира.

Актуальной проблемой для кардиолога и врача первичного звена (терапевта, врача общей практики) является оптимизация терапевтического и профилактического аспектов лекарственной терапии у пациентов с сочетанием ИБС и АГ.

Первоочередной задачей фармакотерапии больных является снижение общего риска ССЗ и смертности за счет воздействия на факторы риска (в том числе и АГ) и непосредственного воздействия на ИБС с целью предупреждения развития жизнеугрожающих осложнений. В свою очередь целью гипотензивной терапии является не только нормализация АД, но и профилактика ССЗ, инсульта. Контроль АД при ИБС имеет большое значение, поскольку риск развития повторных «коронарных событий» зависит от величины АД.

Согласно последним рекомендациям Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. целевым является уровень 140/90 мм рт.ст. У пациентов с СД рекомендуется уровень 130/80 мм рт.ст. У пожилых пациентов старше

80 лет АД рекомендуется начинать снижать при уровне систолического АД – САД  $\geq 160$  мм рт.ст. с целевым значением 140–150 мм рт.ст. У лиц 65–79 лет можно достигать принятых для всех целевых значений АД (<140/90 мм рт.ст.) при хорошей переносимости лечения.

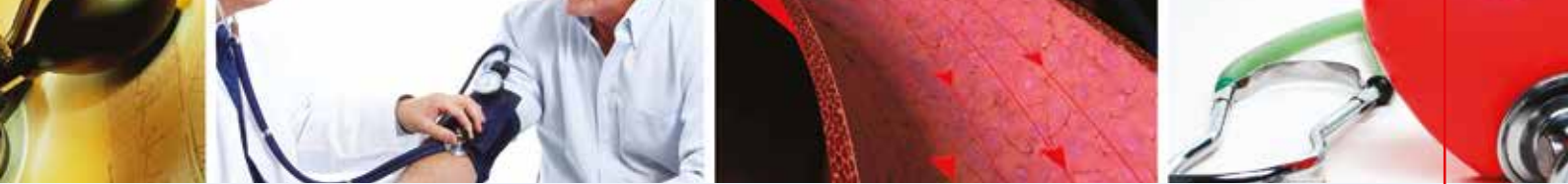
Для медикаментозной терапии заболевания рекомендовано 5 основных классов АГП: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК),  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) и диуретики, а также 3 дополнительных, применение которых допускается только в составе комбинированной терапии (агонисты имидазолиновых рецепторов,  $\alpha$ -адреноблокаторы и прямые ингибиторы ренина).

Благодаря внедрению этих препаратов в рутинную практику лечения АГ в последние десятилетия во всем мире отмечается существенное улучшение качества контроля артериального давления (АД).

В международных и российских рекомендациях по АГ [3, 4] отмечается, что антигипертензивный препарат в соответствии с современными представлениями помимо эффективного снижения АД с достижением его целевых значений должен отвечать нескольким основным требованиям: в первую очередь обеспечивать оптимальную органопroteкцию, обусловленную не только снижением АД, но и дополнительными свойствами препарата. Другим важным условием рационального выбора антигипертензивного препарата является его способность минимизировать риск ССО, которые являются причиной ранней инвалидизации и сохраняющихся высоких показателей смертности от ССЗ.

У больных с ИБС для коррекции АД препаратами выбора могут быть  $\beta$ -АБ, АК и иАПФ. Однако у ряда больных с ИБС возможность применения препаратов 2 первых групп ограничена.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента являются эффективными и безопасными средствами. Помимо снижения АД, препараты оказывают благоприятно



ятные эффекты, препятствуя появлению и прогрессированию сердечно-сосудистых осложнений, эффективно снижают смертность больных сердечной недостаточностью. Их рекомендуется назначать при левожелудочковой дисфункции, перенесенном инфаркте миокарда, диабетической нефропатии.

Дозу ингибитора АПФ и кратность его приема в течение суток подбирают таким образом, чтобы обеспечить 24-часовой контроль за уровнем артериального давления и в то же время не допустить чрезмерного снижения АД при максимальном действии препарата. Для этого необходимо измерять АД на максимуме действия данного препарата и в конце междозового интервала (обычно через 24 ч. после приема ингибитора АПФ длительного действия).

Максимального результата от лечения иАПФ следует ожидать в тех клинических ситуациях, при которых они доказали возможность предупреждать развитие основных ССО (ИМ, СН, инсульт, смерть). К подобным ситуациям относятся АГ, стабильная ИБС, острый и перенесенный ИМ, СН. Значительное разнообразие представителей класса иАПФ, наличие у них класс-специфических и собственных (дополнительных) эффектов нередко может затруднить выбор конкретного препарата. В этих ситуациях решение об использовании того или иного лекарственного средства для базисной терапии ССЗ должно приниматься в соответствии с принципами рациональной фармакотерапии [5, 6] и имеющейся доказательной базой применения препарата, которая основывается на данных рандомизированных контролируемых исследований, их мета-анализов, результатах обсервационных и других исследований высокого научного качества. Целый ряд крупных исследований позволяет рассматривать в качестве препарата первого выбора периндоприл, обладающий большой доказательной базой, свидетельствующей о его положительном влиянии на все этапы сердечно-сосудистого континуума и улучшении прогноза у больных с сердечно-сосудистой патологией [7–11].

Периндоприл обладает высокой липофильностью и высоким сродством к тканевому АПФ, что обуславливает максимальную защиту органов мишеней и способность периндоприла повышать чувствительность тканей к инсулину и, таким образом, оказывать благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен. Кроме того, специфическое подавление тканевого АПФ увеличивает возможность антиатеросклеротического действия, а также влияние на гипертрофию левого желудочка (ЛЖ) и его ремоделирование.

Периндоприл является эффективным препаратом для лечения АГ любой степени тяжести: мягкой, умеренной и тяжелой. На фоне его применения отмечается снижение как систолического АД, так и диастолического АД в положении лежа и стоя. Снижение АД достигается достаточно быстро с минимальным риском гипотензии первой дозы. У больных с позитивным ответом на лечение нормализация АД наступает в течение месяца. При этом эффекта привыкания не наблюдается. Пре-

ращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены. Антигипертензивная эффективность периндоприла доказана в многоцентровых международных и российских исследованиях с участием сотен тысяч пациентов. Периндоприл позволяет эффективно контролировать АД независимо от предшествующей терапии – и при впервые выявленной АГ, и при АГ, не контролируемой АК, диуретиками и  $\beta$ -АБ. Были показаны возможности дополнительного снижения систолического и диастолического АД при переводе на периндоприл больных, ранее принимавших другие ИАПФ с недостаточным антигипертензивным эффектом [12]. Положительное влияние периндоприла на вероятность возникновения ССО имеет большую доказательную базу. Одним из крупнейших в этом плане является многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EUROPA (The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators), в котором изучалась способность периндоприла уменьшать смертность от ССЗ, частоту ИМ и остановку сердца в широкой популяции больных со стабильной ИБС и низким коронарным риском, не имеющих СН или выраженной АГ [7].

12 218 больных с ИБС, средняя длительность наблюдения и лечения составила 4,2 года. Большинство больных получали самую современную терапию атеросклероза и ИБС. В ходе исследования периндоприл продемонстрировал хорошую переносимость: через 3 года 81% больных в группе иАПФ и 84% больных в группе плацебо продолжали принимать предписанный препарат (побочные эффекты встречались редко). Благоприятный эффект периндоприла на первичную цель наблюдался среди разных подгрупп больных. Исход улучшился во всех возрастных группах независимо от наличия или отсутствия АГ, сахарного диабета, перенесенного ранее ИМ. Выгода от лечения периндоприлом была у больных на фоне  $\beta$ -АБ и липидоснижающих средств, около 92% больных получали ацетилсалициловую кислоту.

По результатам ретроспективного анализа препарат оказал выраженное профилактическое действие в отношении развития ИМ: риск достоверно уменьшился на 24%, общая смертность снизилась на 46%, смерть от ССЗ – на 41%. Лечение периндоприлом ассоциировалось со значительным снижением риска развития первичной КТ (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ и остановка сердца с успешной реанимацией) на 20%.

Положительный результат исследования EUROPA имеет огромное значение для реальной клинической практики. Отличительной особенностью этого исследования стало включение самой многочисленной группы больных со стабильной ИБС без признаков СН. Доказана возможность улучшения прогноза у больных с ИБС с относительно низким риском осложнений. Это дало клиницистам новую возможность с помощью периндоприла уменьшить частоту ССО и их неблагоприятных последствий при этом распространенном заболевании [10, 14].

Данные исследования EUROPA существенно расширили круг больных, получавших реальные выгоды от лечения периндоприлом, за счет превентивного применения его при стабильной ИБС. Эта группа больных включает не только больных стабильной стенокардией, но и лиц после разных процедур реваскуляризации миокарда, а также после ранее перенесенного ИМ. Более того, лечение периндоприлом оказывается эффективным у данной категории больных независимо от наличия или отсутствия стенокардии и уровня АД, сопутствующего лечения и других заболеваний.

Логичным развитием идей исследования EUROPA стало российское исследование ПРЕМЬЕРА [15, 16]. Лучший контроль АД на фоне терапии периндоприлом сопровождался достоверным уменьшением частоты ишемических изменений на электрокардиограмме, количества приступов стенокардии в неделю и снижением необходимости в приеме нитратов. В российском исследовании ПАГОДА при назначении периндоприла выявлено достоверное улучшение переносимости физических нагрузок [17].

Следующим важным этапом в изучении влияния иАПФ на течение заболеваний системы кровообращения стало исследование PROGRESS, в котором изучалась возможность предупреждения повторного мозгового инсульта с помощью периндоприла [11]. Предполагалось, что ФР возникновения повторного нарушения мозгового кровообращения, по-видимому, те же, что и для первичного инсульта. В частности, большое значение придавалось уровню АД, однако количественные параметры такой связи уточнить не удавалось. По результатам 4-летнего наблюдения больных без АГ и с АГ с анамнезом цереброваскулярных заболеваний (мозговой инсульт разной этиологии, транзиторная ишемическая атака) установлено, что в группе активного лечения (монотерапия периндоприлом или в комбинации с индапамидом) в сравнении с больными, получавшими плацебо, отмечено уменьшение случаев повторного инсульта на 28%, других ССО – на 26%.

Было отмечено снижение на 42% случаев развития нефатального ИМ, на 34% снизилось число больных с деменцией, и на 25% ниже была частота случаев инвалидности (вторичные цели). Наибольшая эффективность была продемонстрирована в группе больных, получавших комбинацию периндоприла с индапамидом. Тем самым была доказана реальная польза от применения антигипертензивной терапии с помощью иАПФ периндоприла в комбинации с индапамидом как у больных АГ, так и у лиц без таковой с цереброваскулярными заболеваниями.

Способность периндоприла замедлять процессы прогрессирования атеросклероза и уменьшать выраженность эндотелиальной дисфункции доказана в ряде клинических исследований [18–23], в частности в сателлитных исследованиях PERSPECTIVE, PERFECT, PERTINENT в рамках исследования EUROPA. Так, в исследовании PERTINENT в рамках исследования EUROPA

(European Trial on the Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease) было продемонстрировано, что ингибирование АПФ периндоприлом способно улучшать эндотелиальную функцию в соответствии со степенью снижения ангиотензина II, повышать уровень брадикинина и оксида азота, уменьшать апноэ и снижать уровень фактора некроза опухоли. Результаты целого ряда исследований свидетельствуют в пользу того, что блокада РААС может оказать положительное действие на структуру крупных артерий: их жесткость и толщину интима-медиа, прежде всего общей сонной артерии. Результаты проведенного многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования EUROPA доказали преимущество использования периндоприла у больных с сочетанной патологией АГ и ИБС не только в качестве гипотензивного средства, но и как препарата с кардиопротективными эффектами с возможностью использования его для вторичной профилактики.

В целом ряде исследований отмечено положительное влияние периндоприла на липидный профиль. В исследовании ПРАВИЛО у пациентов с АГ было отмечено достоверное снижение общего холестерина (ОХС) на 15%, ЛПНП – на 16,3% и повышение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – на 9,5% [24]. У пациентов с ожирением и АГ полугодовая терапия периндоприлом достоверно снижает ОХС, ЛПНП и триглицериды соответственно на 8,8, 12,5 и 15,2% и повышает ЛПВП на 22,2% [25]. Схожие результаты были получены в российском исследовании ПРЕМИЯ [26].

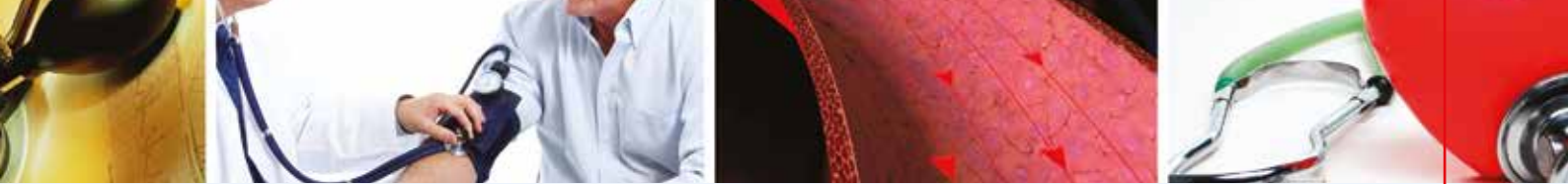
Положительное влияние на прогноз периндоприла у больных с наличием АГ, ИБС, факторами риска сердечно-сосудистых событий подтверждается и в других многоцентровых исследованиях: ASCOT, ADVANCE, PROGRESS, PREAMI, PEP-CHF, PERSPECTIVE.

В Казахстане зарегистрирован периндоприл под торговым названием Престариум® (Производитель «Les Laboratoires Servier Industrie», Франция), таблетки, покрытые оболочкой в двух дозировках (5 мг, 10 мг). Его рекомендуется назначать пациентам с артериальной гипертензией; ИБС (стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз); при состоянии после реваскуляризации (ангиопластика, стентирование коронарной артерии и аортокоронарное шунтирование); с хронической сердечной недостаточностью (для таблеток Престариум® 5 мг). Ввиду большого перечня показаний на всех стадиях континуума сердечно-сосудистой патологии периндоприл стал невероятно популярен во всем мире.

При существующих сегодня способах терапии АГ с сопутствующими патологиями для врача важно быть не только в курсе последних достижений медицины, но и сделать правильный выбор препарата. На сегодня ингибитор АПФ Престариум® считается препаратом выбора, так как обладает длительной гипотензивной эффективностью после однократного приема в сутки. ■

Подготовила Айгуль Рахметова





## Список литературы

1. Kannel W.B., Dawler T.R., MacGee D.L. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham Study. *Circulation* 1985; 61: 1179–82.
2. The REACH registry Investigators. *JAMA* 2006; 295: 180–9.
3. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр), 2010. Системные гипертензии. 2010; 3: 6–26.
4. Рекомендации Европейского Общества по АГ (2013 г.).
5. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. ВНОК. Секция рациональной фармакотерапии. М., 2009.
6. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. Справ. поликлин. врача. 2013; 5: 21–6.
7. Fox K.M. The EUROPEAN trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
8. Patel ADVANCE Collaborative Group. Effect of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40.
9. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
10. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. ASCOT Investigators. 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489): 895–906.
11. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindoprilbased blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358(9287): 1033–41.
12. Guo W., Turlapaty P., Shen Y. et al. Clinical experience with perindopril in patients nonresponsive to previous antihypertensive therapy: a large US community trial. *Am J Ther* 2004; 11: 199–205.
13. The EUROPA investigators. 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: 782–8.
14. The CAFE investigators, for the ASCOT investigators. Differential impact of blood-pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes principal results of the conduit artery evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
15. Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. (от имени участников программы ПРЕМЬЕРА). Престариум у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) – безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы. *Кардиология*. 2006; 6: 32–8.
16. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия и ИБС в амбулаторной практике врача-кардиолога. *Кардиоваск. тер. и профилактика*. 2006; 5(2): 73–80.
17. ПАГОДА (Периндоприл в лечении Артериальной Гипертензии, Осложненной ДиАстолической сердечной недостаточностью). URL: <http://medic.ossn.ru/activity/research/complete/1161>.
18. Seconi C., Fox K.M., Remme W.J. et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction: results of a substudy of the EUROPA study PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 237–46.
19. Ghiadoni L., Magagna A., Versari D. et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003; 41: 1281–6.
20. Berthet K., Neal B.C., Chalmers J.P. et al. Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study collaborative Group. Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS Trial. *Blood Press* 2004; 13: 7–13.
21. Jerums G., Allen T.J., Campbell D.J. et al. Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group. Long-term renoprotection by perindopril or nifedipine in non-hypertensive patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabet Med* 2004; 21: 1192–9.
22. Poulter N.R., Wedel H., Dahlof B. et al. ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366.
23. Rodriguez-Granillo G.A. Long-term effect of Perindopril on coronary atherosclerosis progression [from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by Angiography and IntraVascular Ultrasound Evaluation (PERSPECTIVE) Study]. *Am J Cardiol* 2007; 100: 159–63.
24. Недогада С.В., Морозова Т.Е. Возможности коррекции нарушений липидного обмена ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента в условиях реальной клинической практики. *Cons. Med.* 2012; 1: 23–6.
25. Недогада С.В. Эффективность периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Кардиология*. 2011; 11: 27–38.
26. Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Улучшенная форма периндоприла – Престариум А – в лечении больных артериальной гипертензией в различных клинических ситуациях (ПРЕМИЯ). *Системные гипертензии*. 2009; 4: 50–2.

# Одностороннее поражение легких при системной склеродермии (описание случая)



Алекперов Р.Т.<sup>1,2</sup>, Черемухина Е.О.<sup>1</sup>, Ананьева Л.П.<sup>1</sup>, Конева О.А.<sup>1</sup>, Лесняк В.Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

<sup>3</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА, г. Москва

**Системная склеродермия (ССД) – клинически гетерогенное заболевание, которое характеризуется облитерирующей микроангиопатией, аутоиммунной активацией и фиброзом кожи и внутренних органов. Интерстициальный фиброз легких (ИФЛ) является характерным висцеральным поражением при ССД и считается одной из основных причин инвалидизации и смертности больных. Диагноз ИФЛ, ассоциированного с ССД, устанавливается на основе совокупности симптомов, данных физикального обследования, изменений функции внешнего дыхания и компьютерной томографии высокого разрешения.**

Фиброз легких включен в классификационные критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) 1980 г. и в совместные диагностические критерии ACR и Европейской антиревматической лиги 2013 г. Согласно данному в этих критериях определению, фиброз легких при ССД описывается как двусторонние изменения, наиболее выраженные в базальных отделах легких, которые не являются признаком первичного заболевания легких. В представленном случае описывается наблюдение больной ССД с полным спектром характерных признаков фиброза легких, которые носили односторонний характер. Этот случай является первым описанием одностороннего ИФЛ при ССД и указывает на необходимость исключения заболеваний соединительной ткани, в первую очередь ССД, при выявлении подобных изменений в легких в сочетании с внелегочными проявлениями.

Системная склеродермия (ССД) – клинически гетерогенное заболевание, которое характеризуется облитерирующей микроангиопатией, аутоиммунной активацией и фиброзом кожи и внутренних органов [1, 2]. Интерстициальный фиброз легких (ИФЛ) является характерным висцеральным поражением при ССД и считается одной из основных причин инвалидизации и смертности больных [3]. Проведенный Европейской группой по исследованию ССД анализ показал, что в когорте из 3656 больных ИФЛ выявлялся у 53% пациентов с диффузной и у 35% – с лимитированной формой ССД [4]. По данным немецкого регистра, включающего 1483 больных, легочный фиброз отмечался у 34,5% из них, но частота его развития различается при разных формах болезни и составляет 21% при лимитированной, 56% при диффузной ССД и 59% – при склеродермии без склеродермы

[5]. В целом у 12% больных ССД с ИФЛ развивается хроническая дыхательная недостаточность [6], которая является причиной 16% всех летальных исходов [7]. Обычно снижение легочной функции развивается в течение первых 3–5 лет заболевания, что обосновывает важность раннего выявления ИФЛ и своевременного начала адекватного лечения для предупреждения его прогрессирования. Наблюдаются индивидуальные различия течения ИФЛ и динамики изменений показателей функции внешнего дыхания (ФВД), от вялотекущего, со стабильными показателями легочных тестов, до быстро прогрессирующего поражения, приводящего к дыхательной недостаточности и летальному исходу в течение короткого периода времени [8–10]. ИФЛ, помимо ССД, развивается и при других системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ), таких как дермато/полимиозит, системная красная

волчанка, синдром Шегрена. Схожесть клинических признаков, особенно на ранних стадиях, в 25% случаев существенно затрудняет диагностику основного заболевания у пациентов с ИФЛ. Эти случаи обычно обозначаются как недифференцированное заболевание соединительной ткани или аутоиммунный ИФЛ [11, 12]. У большинства больных ИФЛ выявляется при рентгенографии грудной клетки, а в последнее время – с помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), которая все более широко применяется в обычной клинической практике и обладает большей чувствительностью [13, 14]. Признаками ИФЛ при КТВР являются: симметричные изменения легочного рисунка, субплевральные кисты или «пчелиные соты», утолщение междольковых перегородок, тракционные бронхоэктазы, утолщение висцеральной плевры, микроузелки в паренхиме обоих легких. Нетипичное поражение легких может быть причиной поздней диагностики ИФЛ и заболевания, с которым ИФЛ ассоциируется, о чем свидетельствует следующее наблюдение.

Приводим описание случая

**Больная, 38 лет,** поступила в клинику Научно-исследовательского института ревматологии в марте 2009 г. с жалобами на сухой кашель, одышку при умеренной физической нагрузке, субфебрильную лихорадку, посинение пальцев кистей на холоде, общую слабость, быструю утомляемость.

Болеет с 2006 г., когда появилась повышенная зябкость с изменением окраски (посинением) пальцев кистей на холоде, стал беспокоить сухой кашель; постепенно присоединились отеки и уплотнение кожи на пальцах кистей. Наблюдалась по месту жительства с предполагаемым хроническим бронхитом, в связи с чем периодически принимала отхаркивающие препараты. В декабре 2008 г. почувствовала резкое ухудшение самочувствия, усиление одышки, появились кашель с сероз-



**Рисунок 1.** Утолщение и уплотнение кожи пальцев кистей.

ной мокротой, повышение температуры до 37,8°C. В течение 2 нед. амбулаторно проводилась антибактериальная терапия (цефазолин внутримышечно) без улучшения, сохранялся кашель с мокротой, температура оставалась на прежнем уровне. В январе 2009 г. при рентгенографии легких выявлена правосторонняя нижнедолевая пневмония, повторно получила антибиотики без существенного эффекта. С подозрением на туберкулез больная госпитализирована в противотуберкулезный диспансер, где специфическое поражение легких было исключено. Там же по результатам КТВР выявлены интерстициальное поражение правого легкого, умеренная лимфаденопатия. В марте 2009 г. поступила в НИИ ревматологии, где установлен диагноз: ССД, лимитированная форма, синдром Рейно, интерстициальное поражение правого легкого.

При поступлении состояние удовлетворительное; больная повышенного питания; температура тела 37,7°C; умеренная диффузная гиперпигментация с точечными очагами депигментации на коже спины и конечностей; утолщение и уплотнение кожи лица, кистей и предплечий; невыраженные сгибательные контрактуры пальцев кистей (рис. 1). Кожный счет составлял 11 баллов (табл. 1). При аускультации над нижней долей правого легкого выслушиваются

ослабленное дыхание и единичные хрипы типа «треска целлофана». По остальным органам и системам изменений не выявлялось. При исследовании крови отмечалось значительное повышение уровня антител к топоизомеразе-1 (Scl-70) и холестерина до 6,28 ммоль/л, остальные показатели были не изменены. По данным рентгенографии в легких определялись неоднородные затемнения средней доли с образованием ячеек и уменьшением объема доли, высокое положение правого купола диафрагмы. При КТВР во всех долях правого легкого выявлялись диффузные изменения типа матового стекла, с преимущественным вовлечением передненаружных отделов, уплотнение междолькового интерстиция, сотовое легкое и тракционные бронхоэктазы; в левом легком картина была близка к норме (рис. 2). Исследование функции легких показало снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до 64,7% от должного уровня и диффузионной способности легких (ДСЛ) до 72,5% (см. табл. 1). При капилляроскопии ногтевого ложа (КНЛ) определялся активный склеродермический тип изменений (рис. 3). Было назначено лечение: метипред 12 мг/сут., микофенолата мофетил 2 г/сут., ацетилцистеин 600 мг/сут., пентоксифиллин 600 мг/сут. (табл. 2). На фоне проводимой терапии в течение недели улучшилось самочувствие,



значительно уменьшилась общая слабость и нормализовалась температура. В течение последующих нескольких недель постепенно прошел кашель. Повторное обследование было проведено в марте 2010 г. За истекший с предыдущей госпитализации период эпизодов повышения температуры не наблюдалось. Сохранялось уплотнение кожи лица и пальцев кистей. Данные физикального обследования внутренних органов не отличались от предыдущих результатов. В анализах крови сохранялся повышенный до 6,45 ммоль/л уровень холестерина. На ЭКГ – перегрузка (гипертрофия) правого предсердия; не исключаются рубцовые изменения миокарда переднеперегородочной области левого желудочка. По данным КТВР сохранялись диффузные интерстициальные изменения в правом легком с преобладанием поражения передненаружных отделов, сотовое легкое; в левом легком по-прежнему изменения минимальные; по сравнению с предыдущим исследованием динамики не определялось. Учитывая стабилизацию поражения легких, тенденцию к уменьшению распространенности и выраженности уплотнения кожи

суточная доза метипреда была снижена до 10 мг. В связи с сохраняющейся гиперхолестеринемией и в целях ангиопротективного воздействия к лечению добавлен аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Больная продолжала принимать микофенолата мофетил, пентоксифиллин и ацетилицистеин в прежних дозах. В последующем ежегодно проводились клинико-инструментальные и лабораторные исследования. При КТВР, проведенной в феврале 2014 г., выявлялись распространенные изменения в уменьшенном в объеме правом легком, причем преимущественно в наружных его отделах с максимальным поражением VIII и IX сегментов нижней доли (см. рис. 2). В левом легком существенных изменений по-прежнему не наблюдалось. При сравнении с данными предыдущих трех исследований не отмечалось какой-либо существенной динамики как по диффузному интерстициальному образованию и изменениям бронхов. На время последнего обследования состояние больной на фоне проводимой лекарственной терапии оставалось стабильным, о чем свидетельствуют основные ре-

зультаты ежегодных исследований (см. табл. 1). Больная остается под наблюдением.

### Обсуждение

Поражение легких на сегодняшний день является ведущей причиной летальных исходов у больных ССД [3]. Основными формами патологии легких при ССД являются фиброз и легочная артериальная гипертензия, при этом первый значительно превалирует. Клинически значимый фиброз легких развивается приблизительно у 40% больных [6]. Как следствие у 4 из 10 больных ССД выявляется ИФЛ со снижением ФЖЕЛ менее чем 75% от должной величины [15]. Максимальное снижение функции легких отмечается в течение первых 3–4 лет после появления признаков ССД, помимо синдрома Рейно (СР) [16]. Эти наблюдения указывают на то, что фиброз легких является относительно ранним осложнением ССД. Во многих исследованиях показано, что значительный фиброз легких на ранней стадии ССД считается предиктором неблагоприятного исхода болезни и фактором высокого риска смерти [15, 17, 18].

Таблица 1. Динамика основных клинических, инструментальных и лабораторных показателей

Показатели	Март 2009 г.	Март 2010 г.	Март 2011 г.	Январь 2013 г.	Февраль 2014 г.
Кожный счет, баллы	11	8	6	5	5
ФЖЕЛ, %	64,7	66	73	82	75,3
ДСЛ, %	72,5	57	52	65	–
СДЛА, мм рт.ст.	35	–	31	31	33
Уровень холестерина, ммоль/л	5,58	6,45	4,27	4,54	4,92

**Примечание.** СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

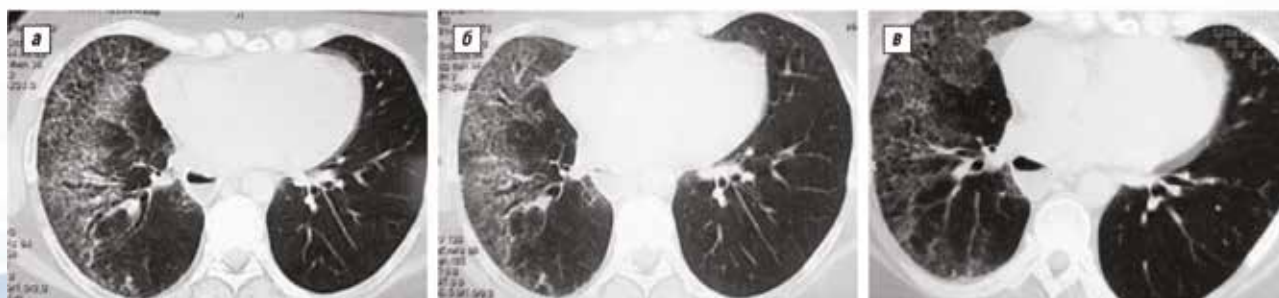
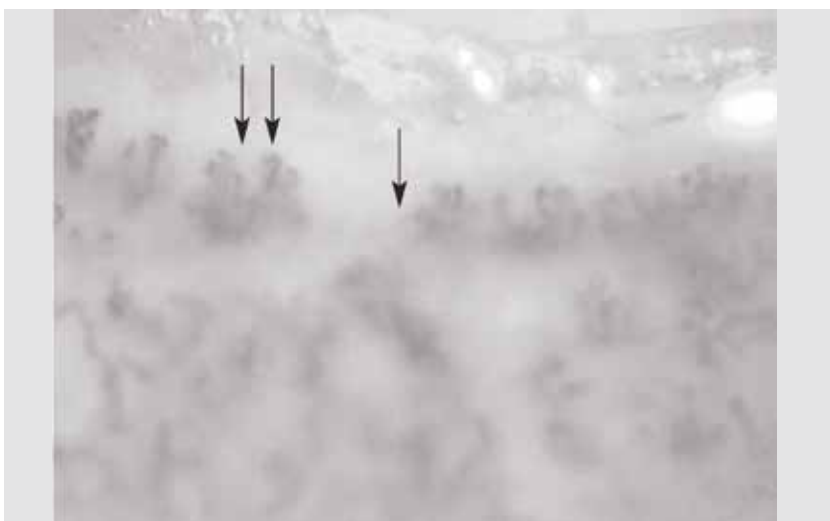


Рисунок 2. Изменения в легких при КТВР, сделанные в 2009 г. (а), 2010 г. (б) и 2014 г. (в).

На это указывают и результаты ретроспективного анализа 9-летней выживаемости у 953 больных ССД, которая составила 72% у больных без выраженных органических поражений и только 30% у больных с ИФЛ [19]. ИФЛ при ССД развивается преимущественно у больных с диффузной формой болезни, которая характеризуется прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Симптомы ИФЛ при ССД неспецифичны, и в течение длительного времени ИФЛ может протекать бессимптомно. Все вышесказанное обосновывает актуальность ранней диагностики ССД и ассоциированного с ней ИФЛ с целью своевременного начала адекватной терапии.

В представленном случае диагноз ССД был установлен с задержкой на 3 года. Диагноз соответствует критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1980 г.: у больной имелась проксимальная склеродермия – единственный большой критерий, наличия которого достаточно для подтверждения диагноза [20]. Дополнительно к большому критерию у больной имелись два малых критерия – склеродактилия и фиброз легких. Диагноз является достоверным и при применении новых совместных диагностических критериев ACR и Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2013 г., в которых впервые применена балльная оценка этих критериев [21]. В соответствии с ними у больной имеется 12 баллов (СР – 3, склеродактилия – 2, ИФЛ – 2, капилляроскопические изменения –



**Рисунок 3.** Капилляроскопические изменения, указывающие на склеродермический тип микроангиопатии с признаками активности: снижение плотности капилляров с формированием бессосудистых участков (стрелка) и ростом кустовидных капилляров (двойная стрелка).

2, антитела к Scl-70 – 3) при необходимом для диагноза минимуме в 9 баллов. Как показывает это наблюдение, клинические особенности начала и течения болезни, а также выявление атипичных изменений при использовании инструментальных методов могут быть причиной поздней диагностики как ССД, так и ассоциированного с ним ИФЛ. В нашем случае такими особенностями были: 1) дебют ССД с признаков поражения легких, которые появились одновременно с СР; 2) развитие ИФЛ у больной с лимитированной формой ССД на ранней стадии заболевания; 3) выявление антител к топоизомеразе-1 при лимитированной форме ССД и 4) односторонний характер изменений в легких при КТВР. Однако все перечисленные особенности, за исключением последнего пункта,

достаточно широко описаны у больных ССД.

Как свидетельствуют наши наблюдения и данные других авторов [22–24], ИФЛ может быть первым и единственным проявлением СЗСТ, в том числе и ССД. В целом СЗСТ выявляются приблизительно у 15% больных с ИФЛ [25]. Предполагается, что у некоторых больных, не имеющих достаточно критериев для подтверждения диагноза, может иметь место «преимущественно легочная форма» СЗСТ [11]. По этой причине, согласно последним совместным рекомендациям Американского и Европейского торакальных обществ по диагностике и лечению идиопатического ИФЛ, у большинства этих больных, даже при отсутствии признаков СЗСТ, следует проводить серологические

Таблица 2. Фармакологический анамнез

Препараты	Март 2009 г.	Март 2010 г.	Март 2011 г.	Январь 2013 г.	Февраль 2014 г.
Метипред, мг	12	10	8	8	8
Микофенолата мофетил, г/сут.	22	2	2	2	2
Ацетилцистеин, мг/сут.	600	600	600	600	600
Пентоксифиллин, мг/сут.	600	600	600	600	600
Аторвастатин, мг/сут.	–	10	10	10	10
Бисопролол, мг/сут.	–	2,5	–	–	–
Омепразол, мг/сут.	–	20	–	–	20

тесты, включая определение ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, антинуклеарного фактора [26].

Хотя ИФЛ ассоциируется с диффузной формой ССД, данное осложнение нередко развивается также у больных с лимитированной формой заболевания. При ретроспективном анализе частоты развития клинически значимого фиброза легких у 398 больных ССД за 15-летний период ИФЛ выявлен у 42% больных с диффузной и у 22% больных с лимитированной формами заболевания. Эти же авторы показали, что развитие значительного фиброза легких на ранней стадии болезни, независимо от клинической формы заболевания, более чем в 2 раза повышает риск летального исхода [27].

У большинства больных ССД выявляются антинуклеарные антитела в высоких титрах, и чаще всего нуклеолярного типа. Из большого числа аутоантител наиболее специфичными для ССД являются антитела к Scl-70, РНК-полимеразе 3 и антицентромерные антитела. Среди этих аутоантител только антитела к Scl-70 тесно ассоциируются с ИФЛ. Частота их выявления среди больных ССД с легочным фиброзом составляет приблизительно 45% [28]. Антитела к Scl-70 ассоциируются как с наличием, так и с выраженностью рентгенологических признаков ИФЛ [29, 30]. Также показано, что антитела к Scl-70 коррелируют с выраженностью рестриктивного поражения легких и уменьшения легочных объемов [31, 32], хотя такая ассоциация наблюдалась не во всех исследованиях [33, 34]. В проспективном исследовании GENISOS, целью которого было выявление предикторов снижения ФЖЕЛ при длительном наблюдении (в среднем 3,8 года) 266 больных, единственным фактором, который ассоциировался с ускоренным снижением ФЖЕЛ, было наличие антител к Scl-70

[35]. Кроме того, это исследование подтвердило результаты предыдущих работ, в которых было показано, что исходная ФЖЕЛ <50% является предиктором высокого риска летального исхода [6, 36]. Вместе с тем в некоторых исследованиях антитела к Scl-70 выявлялись приблизительно у 10% больных с лимитированной формой ССД [28, 37]. В одном из сообщений приблизительно у 1/3 больных с этими антителами имелась лимитированная форма ССД [4]. Также описаны отдельные случаи выявления антител к Scl-70 у больных с лимитированной формой ССД [38].

Диагноз ИФЛ, ассоциированного с ССД, устанавливается на основе совокупности симптомов, данных физикального обследования, изменений ФВД и картины при КТВР [39, 40]. При этом КТВР обладает наиболее высокой чувствительностью и специфичностью, по сравнению с другими методами. Данный метод позволяет визуализировать изменения типа матового стекла и фиброз легких, который ассоциируется с ретикулярными затемнениями и иногда с тракционными бронхоэктазами [41, 42]. Изменениями КТВР, позволяющими заподозрить ИФЛ, являются нерезко очерченные субплевральные инфильтраты или уплотнения в задних сегментах нижних долей, ретикулярные интерстициальные инфильтраты и субплевральные изменения типа «медовых сот». По мере прогрессирования болезни развиваются тракционные бронхоэктазы и большие кистозные изменения [42]. В классификационных критериях ССД, предложенных ACR в 1980 г. и до последнего времени используемых и как диагностические, в качестве одного из критериев указан двусторонний базальный легочный фиброз [20]. Согласно данному в этих критериях определению, фиброз легких при ССД описывается как двусторонний ретикулярный тип линейных или линейноно-

дулярных уплотнений, которые наиболее выражены в базальных отделах легких на стандартных рентгенограммах грудной клетки; могут иметь вид диффузных вкраплений или сотового легкого и не являются признаком первичного заболевания легких. Тем самым подчеркивается, что фиброзные изменения при ССД являются двусторонними, симметричными и охватывают преимущественно базальные и субплевральные отделы легких. В нашем случае при КТВР наблюдался полный спектр характерных признаков фиброза легких при ССД, но эти изменения носили односторонний характер. Первичное заболевание легких было исключено по результатам обследований в пульмонологических клиниках. За время 5-летнего наблюдения не установлено развития клинических симптомов или изменений на КТВР в контралатеральном легком. В результате проведенного нами поиска не было найдено описания аналогичного случая. Таким образом, представленный случай является первым описанием одностороннего ИФЛ при ССД и указывает на необходимость исключения СЗСТ, в первую очередь ССД, при выявлении подобных изменений в легких в сочетании с внелегочными проявлениями.

#### **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 находится в редакции*



VIII Международный конгресс – 2015

# ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



**28-29 октября** г. Алматы  
Дом приемов «Бакшасарай»

**30 октября** г. Шымкент  
Театр оперы и балета

**Ведущие ученые Казахстана,  
России, Украины**

Генеральный спонсор



## **Направления Конгресса:**

кардиология, пульмонология,  
антибиотикотерапия,  
гастроэнтерология, неврология,  
эндокринология,  
педиатрия, урология

**Мастер-классы, круглые столы,  
симпозиумы**

По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 724 0818

E-mail: [masters.trade@mail.ru](mailto:masters.trade@mail.ru) [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

# Профилактика сердечно-сосудистых осложнений и безопасность длительного применения ацетилсалициловой кислоты



Джунусбекова Г.А., Тундыбаева М.К., Ибакова Ж.О.  
НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК, 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 ССЗ занимают первое место (около 50%) в общей структуре смертности населения, поэтому мероприятия по снижению сердечно-сосудистой смертности являются приоритетным направлением системы здравоохранения.

Как известно, более 50% случаев снижения смертности от ИБС связаны с изменением факторов риска, а 40% – благодаря усовершенствованию лечения.

В лечении и профилактике ССЗ одно из ведущих мест занимают антиагреганты. Это обусловлено единым патогенети-

ческим механизмом развития большинства ССЗ, ключевым звеном которого являются воспалительные и атеросклеротические повреждения эндотелия сосудов, сопровождающиеся нарушением целостности интимы, замедлением кровотока, дисбалансом свертывающей и противосвертывающей системы крови, нарушением ее реологических параметров [3]. При повреждении эндотелия сосудов различной этиологии происходит активация агрегации тромбоцитов и эритроцитов с последующим формированием тромба и, вслед-

ствие этого, критическое сужение просвета сосудов или его полное закрытие (частичная или полная окклюзия) [3]. В настоящее время общепризнано, что в отсутствие противопоказаний назначение антиагрегантов является обязательным звеном терапии больных с различными клиническими проявлениями атеротромбоза.

Ацетилсалициловая кислота (АСК), эффективность и безопасность которой продемонстрирована в многочисленных контролируемых исследованиях и данных мета-анализов, на сегодняшний день рассматривается в

качестве стандарта антиагрегантной терапии.

АСК используется в клинической практике с 1899 года, а в качестве антиагреганта применяется более 50 лет [4]. Механизм ее антиагрегантного действия обуславливается ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ), катализирующего образование простагландинов [5]. Существует два изофермента ЦОГ: ЦОГ-1 (тромбоксан-синтетаза) обеспечивает синтез тромбоксана А<sub>2</sub>, ЦОГ-2 (простациклин-синтетаза) – синтез медиаторов воспаления. Тромбоксан А<sub>2</sub>, синтезирующийся в тромбоцитах, является мощным вазоконстриктором и агрегантом, в то время как простациклин обладает вазодилатирующим и антиагрегантным эффектами (рис. 1) [5, 6]. Сродство АСК к ЦОГ-1 в 100 раз выше, чем к ЦОГ-2, поэтому антиагрегантный эффект развивается при приеме значительно меньших доз, чем противовоспалительный. Эффект АСК сохраняется в течение всего срока жизни тромбоцита, т.к. последние не имеют ядер и не способны ресинтезировать ЦОГ-1.

Поэтому ежедневный прием небольших доз АСК достаточен для того, чтобы заблокировать ЦОГ-1 во вновь образующихся тромбоцитах [7].

### Ацетилсалициловая кислота во вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий

*В рекомендациях Европейского общества кардиологов по стабильной коронарной болезни сердца 2013 г.* низкие дозы АСК рекомендованы всем пациентам со стабильной ИБС (Класс I, уровень A). Указывается, что низкие дозы АСК являются препаратом выбора в большинстве случаев в связи с благоприятным соотношением риска и пользы, а также низкой стоимостью. Клопидогрель рекомендован в качестве альтернативы при непереносимости АСК (Класс I, уровень B) [8].

*В Национальных протоколах по ишемическому инсульту,* утвержденных Экспертным советом МЗ РК 17.04.2012 г., АСК в дозе 325 мг рекомендуется в течение 48 часов после инсульта (если не планируется тромболизис). В последующем назначение малых доз АСК 75–325 мг или клопидогреля 75 мг рекомендуется с целью вторичной профилактики инсульта или транзиторных ишемических атак с продолжительностью приема минимум 1 год.

В настоящее время необходимость применения АСК с целью

вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий не вызывает сомнений.

### АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий

*Американская комиссия по разработке превентивных мероприятий рекомендует* профилактическое использование АСК, поскольку в этом возрасте польза от АСК превышает риск осложнений (рекомендация класса A):

- у мужчин в возрасте от 45 до 79 лет для снижения риска инфаркта миокарда;
- у женщин в возрасте от 55 до 79 лет для снижения риска ишемического инсульта [9].

*В рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2012 г.* назначение малых доз АСК рекомендуется больным АГ с клиникой сердечно-сосудистых заболеваний (Класс I, уровень A). АСК можно также применять у больных с АГ и без истории ССЗ, но с пониженной функцией почек или с высоким сердечно-сосудистым риском (Класс IIb, уровень A) [10].

*В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской Ассоциации диабета по сахарному диабету, предиабету и заболеваниям сердечно-сосудистой системы 2013 г.* указано, что антитромбоцитарная терапия возможна для первичной профилактики у пациентов СД и высоким риском на индивидуальной основе (Класс IIb, уровень C) [11]. Для вторичной профилактики при СД АСК рекомендован в дозе 75–150 мг/день (Класс I, уровень A).

Роль аспирина в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у лиц низкого риска остается недоказанной.

### Особенности действия малых доз АСК

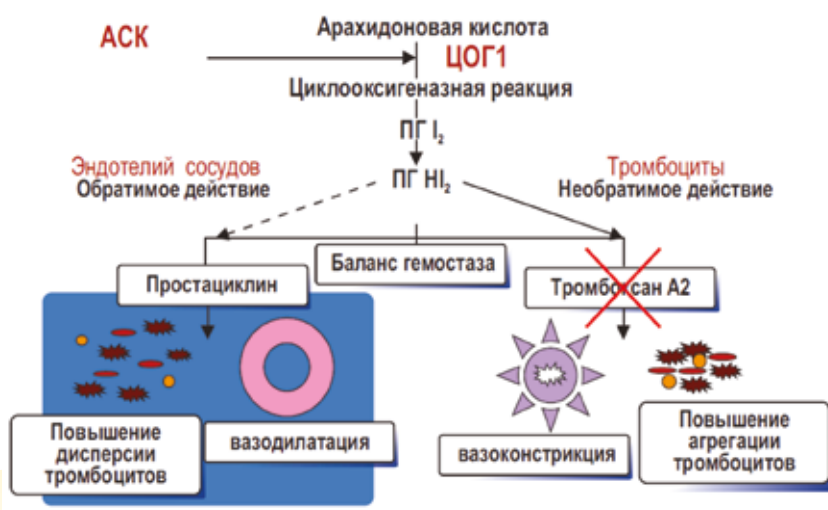


Рисунок 1. Особенности действия малых доз ацетилсалициловой кислоты



**Безопасность длительного применения малых доз ацетилсалициловой кислоты во вторичной и первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений**

Учитывая целый ряд показаний для длительного назначения малых доз АСК, вопросы о безопасности терапии данным препаратом весьма актуальны. Существенной проблемой, связанной с длительным применением препаратов АСК, является повреждение ЖКТ, особенно желудка, за счет подавления активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), защищающего слизистую желудка путем синтеза простагландина P<sub>g</sub>E<sub>2</sub>. При использовании малых доз АСК в меньшей степени ингибируется образование простаглицлина и P<sub>g</sub>E<sub>2</sub> слизистой желудка, что может ослаблять его местный ulcerогенный эффект [13].

Прогнозировать возможное развитие НПВП-индуцированной гастропатии позволяет учет факторов риска их развития, важнейшими из которых являются: наличие язвенного анамнеза и пожилой возраст больных (старше 65 лет) [14].

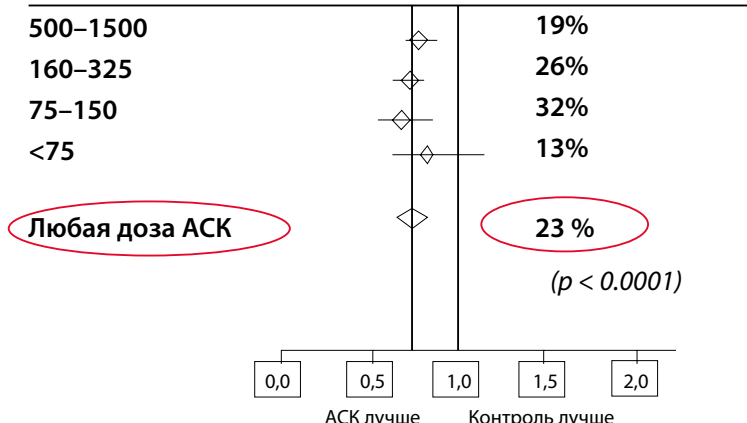
Частота побочных эффектов во многом зависит от дозы АСК. На сегодняшний день практически единственным способом, позволяющим снизить риск развития желудочно-кишечных кровотечений, является прием препарата в минимально эффективной дозе – 75–100 мг/сут. [15].

На рисунке 2 приведены результаты исследования Antithrombotic Trialists' Collaboration с доказательствами эффективности различных дозировок АСК [16]. Анализ эффективности АСК в диапазоне доз 75–325 мг/сут. показал, что с увеличением дозы АСК, эффективность препарата не возрастает, а риск побочных эффектов, в первую очередь со стороны ЖКТ, увеличивается.

Одним из путей улучшения субъективной переносимости

Дозы АСК, мг/сутки

% снижения риска



**Рисунок 2.** Доказательство эффективности различных дозировок ацетилсалициловой кислоты (по Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002 г.)

АСК и значительного снижения риска желудочно-кишечных осложнений является использование более безопасных ее форм, при применении которых побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта сведены к минимуму. В Казахстане существуют несколько «защищенных» форм АСК: с антацидом, с глицином и в кишечнорастворимой оболочке.

Положительный эффект буферных форм АСК (содержащих антациды, например, гидроксид магния), по мнению разработчиков, связан с адсорбцией соляной кислоты и созданием буферных соединений, уменьшающих ulcerогенное действие АСК на слизистую оболочку желудка. Однако количество антацида в современных буферных формах недостаточно для изменения рН желудочного сока. Таким образом, для осуществления защитной функции, доза антацида должна быть в 40 раз больше! [17].

Комбинация АСК с глицином, по данным разработчиков, снижает кислотность желудочного сока до рН 6–7 и уменьшает раздражающее действие АСК на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Однако по данной комбинации нет ни одного рандомизированного исследования и большого обзора применительно



**Рисунок 3.** Проникновение Тромбо АСС® через стенку кишечника

к лечению тех или иных заболеваний, в которых было бы непосредственно показано положительное действие глицина.

Одним из направлений в снижении риска эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка является также создание препаратов, препятствующих контакту слизистой оболочки желудка с АСК, т.е. создание кишечнорастворимых форм препаратов. Такие препараты уменьшают непосредственный токсический эффект на слизистую оболочку желудка, связанный с приемом АСК, но практически не влияют на системный антиагрегантный эффект, обусловленный ингибированием ЦОГ [18].



# ТРОМБО АСС®

Ингибирует  
тромбообразование



## Профилактика:

- ✓ инфаркта миокарда
- ✓ ишемического инсульта
- ✓ стенокардии
- ✓ сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете
- ✓ тромбозов после сосудистых операций

**Международное непатентованное название**  
Кислота ацетилсалициловая

### Способ применения и дозы

Таблетки Тромбо АСС, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, следует принимать внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Рекомендуемая доза при вышеперечисленных показаниях составляет 50-100 мг один раз в день. У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. Детям старше 16 лет из расчета 1 мг/кг массы тела.

### Побочные действия

- реакции повышенной чувствительности
- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта
- воспаление желудочно-кишечного тракта, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки
- удлинение менструального цикла
- провокация приступов бронхиальной астмы

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к салициловой кислоте и ее производным
- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в стадии обострения
- кровотечения, нарушение свертываемости крови
- бронхиальная астма (в том числе аспириновая астма)
- нефролитиаз, тяжелая печеночная и почечная недостаточность
- детский возраст до 16 лет
- геморрагический диатез
- тяжелая сердечная недостаточность

### Лекарственные взаимодействия

*Ацетилсалициловая кислота усиливает*

- терапевтическое действие антикоагулянтов
- риск желудочно-кишечных кровотечений при одновременном применении с кортикостероидами или алкоголем
- концентрацию дигоксина, лития и барбитуратов в плазме
- действие нестероидных противовоспалительных препаратов

*Ацетилсалициловая кислота подавляет действие*

- антагонистов альдостерона
- петлевых диуретиков
- противоподагрических и гипоурекемических препаратов



*New!*

При необходимости комплексного применения Тромбо АСС и вышеперечисленных препаратов, интервал между ними должен составлять не менее 1-3 часов.

### Особые указания

Тромбо АСС следует назначать с осторожностью в следующих случаях:

- повышенная чувствительность на применение НПВС
- эрозивно-язвенные и воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта вне обострения

*С учетом этого в первом и во втором триместрах беременности препарат можно применять только после проведения врачом тщательной оценки соотношения риск/польза.*

### Условия отпуска

Без рецепта

### Производитель

«G.L. Pharma GmbH», Industriestraße 1, A-8502 Lannach, Австрия

### Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Валеант», Россия

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции**

Представительство ООО «Валеант» в РК  
Казахстан, 050059, г. Алматы, проспект Аль-Фараби,  
д. 17, Блок 4Б, помещение 4-4Б-11  
Телефон 3 111 516 Факс 3 111 517  
Электронная почта Office.KZ@valeant.com

Перед использованием внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

Регистрационные удостоверения

РК-ЛС-5-№020385, 020386 от 03.03.2014 г.

РК-ЛС-5-№019017 от 21.06.2012 г.

Разрешение на рекламу №KZ48VBV00000482 от 22.09.2014 г.



Одной из наиболее известных кишечнорастворимых форм АСК является **Тромбо АСС®**, выпускаемый компанией «G.L. Pharma GmbH», Австрия. Оболочка таблетки содержит полиэтилакрилат – высокомолекулярные соединения, устойчивые к действию воды и желудочного сока. В щелочной среде происходит диссоциация карбоксильных групп оболочки с образованием растворимых солей и образованием микроскопических пор в оболочке. Компоненты оболочки защищают АСК от ионизации и

способствуют более безопасному проникновению АСК через стенку кишечника. Одномоментного повреждающего «удара» АСК на слизистую оболочку кишечника не происходит (рис. 3).

Наличие низкодозированных форм 50, 75 и 100 мг позволяет выбрать оптимальную дозу с учетом индивидуальных особенностей пациента, а появление формы **Тромбо АСС® 75 мг №100** позволит повысить комплаентность к лечению. Поэтому препарат **Тромбо АСС®**, представленный в форме кишечнорастворимых

таблеток, занимает достойное место в арсенале специалистов. При назначении таких форм АСК риск повреждений слизистой оболочки желудка и желудочно-кишечных кровотечений такой же, как при назначении плацебо [19, 20].

Таким образом, таблетки **Тромбо АСС®**, имеющие кишечнорастворимую пленочную оболочку, защищающую слизистую желудка от повреждения, обеспечивают возможность более безопасной длительной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. ■

### 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. Шилов А.М., Князева С.А. Ацетилсалициловая кислота – нестероидный противовоспалительный препарат как антиагрегант в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Российский медицинский журнал. [http://rmj.ru/articles\\_4495.htm](http://rmj.ru/articles_4495.htm).
4. Мелехов А.В., Борисов С.Н. Эффективная и безопасная профилактика тромбообразования // Consilium Medicum. 2013. 5. <http://con-med.ru>.
5. Schrör K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis // Semin. Thromb. Hemost. 1997. 23(4). 349–356.
6. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug // N. Engl. J. Med. 1994. 330(18). 1287–1294.
7. Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G. American College of Chest Physicians. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. 2008. 133(Suppl. 6). 199–233.
8. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/28/eurheartj.eht296>.
9. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement // Ann. Intern. Med. 2009. 150. 396–404. <http://www.medmir.com/content/view/2454/61>.
10. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) // Eur. Heart J. 2012. 33. 1635–1701.
11. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/34/39/3035>.
12. Карасева Г.А. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения // Медицинские новости. 2012. 8. <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=5315>.
13. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009, 8(6). С. 167.
14. Лапина Т.Л. // Рус. мед. журн. 2009. Т. 11, №2. С. 54–57.
15. Diener H. et al. European Stroke Prevention Study 2 // Nervenheilkunde. 1999. 18. 380–390.
16. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. 2002. 324. 71–86.
17. Рафальский В.В., Крикова А.В., Багликов А.Н. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антитромботического препарата // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. №8(7). С. 1–6.
18. Дроздов В.Н., Ким В.А. Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. 6(2).
19. Dammann H.G. et al. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions // Aliment. Pharmacol. Ther. 1999. 13. 1109–1114.
20. Meade T.W. et al. Aspirin and myocardial infarction with an annotation on venous thrombosis // Vane J.R., Botting R.M. (Hrsg). Aspirin and other salicylates. London; New York; Tokyo; Melbourne; Madras: Chapman & Holl. 1992. 321–353.



# Гипомагниемия как предиктор декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2-го типа



**Беловол А.Н.,** Крапивко С.А., Кравчун П.П.  
Харьковский национальный медицинский университет,  
кафедра внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии,  
Харьковская городская клиническая больница №27, г. Харьков

**С целью оптимизации комплексного лечения сердечной недостаточности ишемического генеза у больных с сахарным диабетом 2-го типа изучено влияние магния оротата (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия) на эндотелиальную дисфункцию, углеводный обмен у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Выявлен положительный эффект. Сделан вывод о целесообразности назначения препарата магния оротата (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия) больным хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2-го типа.**

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) имеет огромное значение в связи с неуклонным ростом числа случаев хронической сердечной недостаточности, сохраняющейся высокой заболеваемостью и смертностью, несмотря на успехи в лечении декомпенсированных больных, высокой стоимостью.

В развитых странах мира наиболее важными и частыми причинами хронической сердечной недостаточности являются ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ревматические пороки сердца [1]. Исследование OASIS указывает на увеличенный риск смертности при сочетании сахарного диабета (СД) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Риск развития сердечно-сосудистых событий у больных с СД выше в 3 раза. На практике, когда

ставится диагноз СД, у больного часто уже имеется сердечное заболевание. 67% больных с СД умирают от сердечно-сосудистых причин. Также обращает на себя внимание тот факт, что чувствительность к инсулину у больных с хронической сердечной недостаточностью очень часто нарушена [2]. Имеется четко прослеживаемая взаимосвязь между чувствительностью к инсулину и тяжестью ХСН.

Рекомендации Всемирной организации здравоохранения базируются на определении гликемии как натощак, так и через 2 часа после еды с использованием орального глюкозотолерантного теста при отсутствии явной гипергликемии. Американская диабетическая ассоциация предлагает термин «нарушение гликемии натощак» как промежуточную категорию между нормальной толерантностью к

глюкозе и диабетом. С целью стандартизации рекомендуется определение глюкозы в плазме крови. Определение гликозилированного гемоглобина (HbA) считается критерием метаболического контроля и эффективности достижения нормализации углеводного обмена [3]. Фактически это обобщенный краткий отчет об уровнях глюкозы крови на протяжении предыдущих 6–8 недель. Этот показатель указывает на средние значения гликемии, но не дает информации относительно длительности и частоты значительных колебаний уровней глюкозы крови. Поэтому определение HbA никогда не будет рекомендовано как диагностический тест для СД. Повышенный уровень HbA может наблюдаться только у части пациентов с СД 2-го типа. В то же время низкий или нормальный уровень HbA не может исключить наличие

СД или нарушение толерантности к глюкозе. Эпидемиологические исследования показали связь между гипергликемией и более высокой частотой развития тяжелых осложнений СД 2-го типа [4].

Из множества патологических состояний, возникающих при магниевом дефиците, наиболее полно изучены сердечно-сосудистые заболевания. Инсулинорезистентность, дис- и гиперлипидемия, развивающиеся при дефиците  $Mg^{++}$ , должны способствовать ускорению развития атеросклероза, что прогностически особенно неблагоприятно при возникающих при этом повышении активности плазменного ренина и продемонстрированном Pearson et al. (1998) снижении выделения эндотелием вазодилатирующего фактора – окиси азота. Имеются экспериментальные данные о роли дефицита  $Mg^{++}$  в развитии атеросклероза (Jellinek, 1995). При застойной сердечной недостаточности магниевый дефицит возникает как результат нейрогуморальных сдвигов (симптоадреналовой гиперфункции, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), застоя в ЖКТ, препятствующего абсорбции  $Mg^{++}$ , и усугубляется вследствие диуретической и гликозидной терапии. У больных со сниженным уровнем  $Mg^{++}$  отмечается двукратное увеличение смертности от сердечной недостаточности [5].

Гипомагниемия ассоциируется с повышенной агрегацией тромбоцитов и возрастанием риска тромбозов и эмболий. При недостатке  $Mg^{++}$  ослабляется антиоксидантная защита. Наблюдаемая при инсулинонезависимом сахарном диабете (ИНСД) низкая концентрация магния в цитоплазме обуславливает дефектную активность тирозинкиназы на уровне инсулиновых рецепторов, а также повышенное содержание внутриклеточного кальция. Оба указанных явления несут ответственность за нарушение действия инсулина и усугубление инсулинорезистентности среди указанных групп пациентов. Назначение препаратов

магния, обуславливая рост внутриклеточного содержания ионов, вызывает улучшение опосредуемого инсулином поглощения глюкозы, а также некоторое снижение показателей артериального давления (благодаря снижению тонуса артерий). Положительный эффект длительного применения препаратов магния в целях профилактики ИНСД и ГБ подтверждается результатами эпидемиологических исследований (Paolisso G., Barbagallo M., 1997).

Характерно, что сопутствующую гипомагниемия выявляют приблизительно у 25% взрослых амбулаторных больных с ИНСД независимо от вида проводимой терапии. При этом выраженность гипомагниемии коррелирует со степенью неудовлетворительности контроля гликемии у диабетических больных, а также с выраженностью инсулинорезистентности у пожилых лиц, не страдающих таким заболеванием (Tosiello L., 1996). Колебания уровня глюкозы в крови увеличивают риск магниевой недостаточности, что, в свою очередь, еще больше нарушает углеводный обмен. Применение магния оротата (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия) дает возможность больным с сахарным диабетом 2-го типа регулировать содержание сахара в крови, в результате чего их потребность в таблетированных противодиабетических препаратах снижается. Кроме того, дефицит магния сопровождается повышенной реактивностью тромбоцитов (Nadler J.L. et al., 1992). По мнению J.L. Nadler (2000), причины магниевой недостаточности при сахарном диабете представлены повышенной экскрецией иона с мочой, нечувствительностью трансмембранного транспорта магния к действию инсулина. Длительное использование антагонистов кальция (верапамила) способно снижать эритроцитарное и сывороточное содержание магния, а применение диуретиков приводит к гипокалиемии и гипомагниемии одновременно. В первую очередь речь идет о тиазидовых и тиазидоподобных препаратах (гидрохлортиазид, ци-

клотетиазид, хлорталидон, клопамид, в меньшей степени – индапамид).

Цель данного исследования: оценить влияние магния оротата (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия) на течение и прогноз хронической сердечной недостаточности и сахарный диабет 2-го типа у больных ишемической болезнью сердца.

Нами были обследованы 98 больных с хронической сердечной недостаточностью, средний возраст составил  $63,7 \pm 1,0$  года; средний индекс массы тела –  $27,9 \pm 0,4$ . Среди всех обследованных мужчин – 41,8%, женщин – 58,2%. В первую группу вошли больные с ХСН и СД 2-го типа, получавшие магния оротат (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия), – 38 пациентов, во вторую группу – 30 пациентов с ХСН и СД 2-го типа, не получавших магния оротат (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия), в третью группу вошли 30 пациентов с ХСН без СД 2-го типа, получавших магния оротат (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия). Функциональный класс ХСН определяли согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (1964). Диагноз устанавливался на основании жалоб больных, данных анамнеза, объективного обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования. Всем больным проведены электрокардиография, количественная эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, тест 6-минутной ходьбы и исследование уровня эндотелина-1 и метаболитов азота ( $NO_2$ ,  $NO_3$ , R&D Systems, Total Nitric Oxide Assay), липидов крови, уровня магния в сыворотке крови (Kone Lab Systems), уровня гликозилированного гемоглобина в сыворотке крови.

Пациентам 1-й и 3-й групп при отсутствии противопоказаний вдобавок к стандартной терапии назначался магния оротат (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия) 1000 мг 3 раза в сутки 7 дней, потом – по 500 мг 2 раза в сутки. Повторное обследование проводили

через 12 недель. Больные получали базисную терапию согласно стандартам лечения ХСН и СД 2-го типа, а также рекомендациям Европейского общества кардиологов – ингибитор АПФ лизиноприл, АРА II, индапамид, аспекард, статины, гипогликемическую терапию. Лечение продолжалось в течение 10–12 недель.

Все данные, которые были получены в результате исследования, обработаны с помощью метода вариационной статистики на IBM PC Pentium-166 с расчетом средней величины  $M$ , среднеквадратичного отклонения  $s$ , средней ошибки средней величины  $m$ , критерия достоверности  $t$ , значения достоверности  $P$ .

Нами проведен анализ содержания магния и выявлено, что среди пациентов 1-й группы (больные с ХСН и СД 2-го типа, получавшие магния оротат (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия),  $n=38$ ) гипомagneмизма (уровень магния  $<0,74$  при  $N=0,74-1,20$  ммоль/л) отмечалась у 35 человек (92%) до лечения и у 7 человек (18,4%) после лечения. Во 2-й группе (больные с ХСН и СД 2-го типа, получавшие только стандартную терапию без магния оротата (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия),  $n=30$ ) гипомagneмизма отмечалась у 24 пациентов (80%) до лечения и у 22 пациентов (73,3%) после лечения, в 3-й группе (больные с ХСН,  $n=30$ ) гипомagneмизма отмечалась у 10 больных (33,3%) до лечения и у 2 больных (6,6%) после лечения.

На фоне приема препаратов

магния наблюдали статистически достоверное снижение уровня глюкозы крови на 10% (до лечения –  $7,75-0,33$ , после лечения –  $7,02-0,28$ ), снижение уровня эндотелина на 33% (до лечения –  $3,16-0,19$ , после лечения –  $2,13-0,13$ ), а также повышение показателей нитритов на 22%, нитратов – на 15%, магния – на 21,12% у пациентов с ХСН и СД 2-го типа, получавших магния оротат (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия), в то время как у пациентов с ХСН и СД 2-го типа, не получавших магния оротат (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия), эти показатели изменились в меньшей степени: так, уровень глюкозы снизился на 5,8%, уровень эндотелина – на 10,2%, повысился уровень нитритов – на 24,6%, нитратов – на 11%, магния – на 22,7%.

Были установлены обратная корреляция уровня магния плазмы крови и эндотелина: при уровне магния  $\leq 0,49$  эндотелин равнялся  $4,28 \pm 0,52$ , при уровне магния  $\geq 0,49$  эндотелин был равен  $3,01 \pm 0,20$ , что подтверждает данные о линейной корреляции магния и эндотелина [6]; обратная корреляционная зависимость магния и глюкозы крови: у больных с уровнем магния  $\leq 0,59$  уровень глюкозы крови выше, чем у больных, у которых уровень магния  $\geq 0,59$  ( $8,85 \pm 0,61$  и  $7,31 \pm 0,39$  соответственно ( $p < 0,01$ )), что подтверждает ранее полученные сведения о том, что недостаток магния сопряжен с нарушенной толерантностью к глюкозе [7]; прямая корреляция магния и нитратов: при уровне магния ниже 0,65

содержание нитратов составляет  $16,81 \pm 0,86$ , а при уровне магния 0,65 или выше содержание нитратов равно  $20,46 \pm 0,90$  ( $p=0,0077$ ) (табл. 1).

Из полученных результатов видно, что назначение магния оротата (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия) достоверно снижает уровень глюкозы крови, эндотелина, а также повышает уровни метаболитов оксида азота ( $NO_2$ ,  $NO_3$ ) и магния в сыворотке крови, тем самым оказывая положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию и ХСН.

Одним из наиболее значимых факторов, ведущих к повреждению сердечной мышцы при сахарном диабете, является хроническая гипергликемия. С одной стороны, она способствует поражению миокарда *per se*, с другой – усиливает отрицательное влияние других факторов риска развития кардиоваскулярной патологии [8, 9]. В подтверждение данных о влиянии гликозилированного гемоглобина на прогноз и тяжесть сердечно-сосудистых осложнений нами отмечена обратная корреляционная связь уровня эндотелина и гликозилированного гемоглобина. При значении эндотелина  $\leq 4,3$  фмоль/л уровень гликозилированного гемоглобина равен  $8,68 \pm 0,82$  ммоль/л, а при значении эндотелина  $\geq 4,3$  фмоль/л уровень гликозилированного гемоглобина составляет  $10,63 \pm 0,48$  ммоль/л (достоверность  $p < 0,01$ ). Тем не менее, по данным NHNES, только 50% пациентов с СД 2-го типа достигают цели лечения –  $HbA1c \leq 7,0\%$ , 20%

Таблица 1. Корреляционная зависимость уровня магния, глюкозы крови, эндотелина, нитратов, гликозилированного гемоглобина

Магний (ммоль/л)		$n^1$	$M1 \pm m^1$	$n^2$	$M2 \pm m^2$
Глюкоза крови (ммоль/л)	$<0,59$	23	$8,85 \pm 0,61$	15	$7,31 \pm 0,39$
Эндотелин-1 (фмоль/л)	$<0,49$	20	$4,28 \pm 0,52$	18	$3,01 \pm 0,20^*$
Нитраты (мкмоль/л)	$<0,65$	32	$16,81 \pm 0,86$	6	$20,46 \pm 0,90^*$
Гликозилированный гемоглобин (ммоль/л)	$<0,83$	28	$10,70 \pm 0,47$	10	$8,55 \pm 0,81$

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателем до лечения.



Таблица 2. Изменение ФК СН у пациентов с ХСН в динамике лечения магния оротатом (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия)

Показатель	1-я группа (n=38)		2-я группа (n=30)		3-я группа (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФК ХСН	2,44±0,12	2,01±0,10*	2,41±0,12*	2,24±0,13*	2,25±0,16	2,07±0,10*

Примечание: \* – p<0,05 по сравнению с показателем до лечения.

Таблица 3. Показатели теста 6-минутной ходьбы у обследуемых лиц

Группы	6-минутная дистанция, метры
Контрольная группа (n=20)	605,34±45,12
Больные с ХСН (n=98)	233,25±34,54*

Примечание: \* – p<0,05 по сравнению с группой контроля.

Таблица 4. Динамика показателей теста 6-минутной ходьбы

Группа	ХСН + СД 2-го типа + магния оротат (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия) (n=38)	ХСН + СД 2-го типа (n=30)	ХСН + магния оротат (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия) (n=30)
До лечения	232,64±10,20	233,14±10,10	234,74±10,90
После лечения	417,57±20,80*	398,32±24,30*	452,77±20,70*
Δ%	-79,49	-70,85	-92,9

Примечание: \* – p<0,05 по сравнению с показателем до лечения.

больных поддерживают уровень HbA1c между 7 и 8%, остальные 30% больных с СД 2-го типа имеют HbA1c >8% [10].

ФК сердечной недостаточности, который оценивали с помощью теста с шестиминутной ходьбой, достоверно понизился во всех обследуемых группах под влиянием магния оротата (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия).

При анализе степени изменения ФК (табл. 2) выявлено, что у пациентов с ХСН и СД 2-го типа, получавших магния оротат (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия), снижение ФК было более выраженным, чем в группе пациентов с ХСН и СД 2-го типа, не получавших магния оротат (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия), однако различие между группами не достигало статистической значимости (p>0,05). Полученные результаты свидетельствуют о большей эффективности терапии при добавлении магния оротата (Магнерот®, «Верваг Фар-

ма», Германия) к стандартной терапии ХСН и СД 2-го типа.

Для оценки функционального класса, работоспособности больных с ХСН ишемического генеза, контроля эффективности проводимой терапии проведен тест с шестиминутной ходьбой.

Как видно из табл. 3, у пациентов с ХСН дистанция, проходимая за 6 минут, на 61,5% меньше, чем в контрольной группе (p<0,05).

При оценке динамики теста 6-минутной ходьбы среднее число метров (I–III ФК ХСН), которое проходили больные за 6 минут при поступлении в стационар, было в 1-й группе 232,64±10,20; во 2-й – 233,14±10,10; в 3-й – 234,74±10,90. Из приведенных значений (p<0,05) видно, что показатели теста 6-минутной ходьбы во всех группах сравнения изначально были сравнимыми. Как свидетельствуют данные табл. 4, установлено достоверное увеличение дистанции ходьбы в процессе лечения во всех группах

больных. Отмечаются различия в данном показателе между группами с преобладанием увеличения значений в группе применения магния оротата (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия). Данная динамика наблюдалась на протяжении всего исследования, и наибольшая разница по сравнению со значениями при поступлении пациентов в клинику была достигнута через 12 недель в 3-й группе (Δ% 92,9).

Клиническое состояние анализировалось по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева, отражающей основные симптомы заболевания. Установлено, что комплексная терапия в сочетании с магния оротатом (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия) приводит к повышению качества жизни больных с ХСН, о чем свидетельствует достоверное уменьшение числа баллов через 12 недель от начала исследования во 2-й и 3-й группах (на 55,9; 27,08% соответственно;

# 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  
СРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ  
СИСТЕМЫ

Светоскопится без ультрафиолета



**Вёрваг Фарма**

Мы лечим осложнения диабета

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

Таблица 5. Динамика состояния пациентов по шкале оценки клинического состояния в группах сравнения

Группы		ФК ХСН (баллы, М±m)			Баллы по ШОКС (М±m)	Δ%
		I	II	III		
1-я группа (n=30), ХСН + Магнерот®	до лечения	2,9±0,1	6,6±1,2	8,5±0,7	6,37±3,31	
	после лечения	2,3±1,0	5,3±0,7	7,0±1,2	5,17±2,90	-18,84
2-я группа (n=38), ХСН + СД 2-го типа + Магнерот®	до лечения	5,0±0,8	6,5±0,1	8,3±0,5	7,83±2,00	
	после лечения	2,5±0,9*	4,8±0,9*	7,2±0,6	3,45±1,50*	-55,9
3-я группа (n=30), ХСН + СД 2-го типа	до лечения	2,8±0,9	6,0±1,2	9,5±0,8	5,87±1,30	
	после лечения	3,0±0,8	3,8±0,1*	5,3±0,5*	4,28±1,80	-27,08

Примечание: \* – p<0,05 по сравнению с показателем до лечения.

p<0,001). В группе сравнения улучшение качества жизни было наименьшим, через 12 недель терапии уменьшение числа баллов составило 18,84%.

### Выводы

В прогрессировании сердечной недостаточности значительную роль играет уровень гликемии. Так, у больных с СН I ст. и СД 2-го типа на 30% ниже уровень глюкозы крови и на 39% ниже уровень гликозилированного гемоглобина по сравнению с больными с СД 2-го типа и СН III ст. Выявлена корреляционная связь уровня эндотелина крови и гликозилированного гемоглобина: с повышением уровня гликозилиро-

ванного гемоглобина увеличивается уровень эндотелина-1 в крови.

Все большая распространенность гипомagneмических состояний и их патогенетическая связь с рядом нарушений системного метаболизма обуславливают необходимость применения препаратов магния. Результаты нашего исследования свидетельствуют об обоснованности применения препаратов магния у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа, которая определяется их способностью корректировать дефицит внутриклеточного элемента, положительно влиять на эндотелиальную дисфункцию, увеличивать

чувствительность тканей к инсулину, улучшать качество жизни данных больных.

Так, в комплексной терапии ХСН ишемического генеза на фоне приема препарата магния оротата (Магнерот®, «Верваг Фарма», Германия) нормализуется эндотелиальная дисфункция (снижение эндотелина-1 и повышение уровней метаболитов азота), восстанавливается углеводный обмен, снижается функциональный класс сердечной недостаточности, возрастает толерантность к физическим нагрузкам. Препарат рекомендовано использовать в дополнение к комплексной терапии ХСН и СД 2-го типа. ■

### Список литературы

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment of risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. 2008. Vol. 352. P. 837–853.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effects of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. 2008. Vol. 352. P. 854–865.
3. Cleary P., Orhard T., Zinman B. et al. Coronary calcification in the diabetes Control and Complication trial (DCCT/EDIC) cohort for the DCCT/EDIC study group program and abstract of the ADA 63rd Annual Scientific sessions. June 13–17 2003; New Orleans, Louisiana.
4. Nichols G.A. Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes. Prevalence, incidence, and risk factors / Nichols G.A., Hillier T.A., Erbey J.R., Brown J.B. // Diabetes Care. 2001. 2. 1614–1619.
5. Cohn J.N. Drug therapy: the management of chronic heart failure / Cohn J.N. // N. Engl. J. Med. 2006. 335. 490–498.
6. Lorenzi M. Glucose toxicity for human endothelial cells in culture: delayed replication, disturbed cell cycle and accelerated death / Lorenzi M., Cagloero E., Toledo S. // Diabetes. 2005. Vol. 34. P. 621–627.
7. Go A.S. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes / Go A.S. // Circulation. 2006. 103. 26–68.
8. Vinson J.M. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure / Vinson J.M., Rich M.W., Sperry J.C. [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. 2005. 38. 1290–1295.
9. Krumholz H.M. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries / Krumholz H.M., Parent E.M., Tu N. [et al.] // Arch. Intern. Med. 2007. 157. 99–104.
10. Resnik N.E. Achievement of American Diabetes Association clinical practice recommendations among U.S. adults with diabetes, 1999–2002: the National Health and Nutrition Examination Survey / Resnik N.E., Foster G.L., Bardsley G., Ratner E. // Diabetes care. 2006. 29(3). P. 531–537.

Впервые опубликовано в журнале «Артериальная гипертензия», 4(30), 2013.



# Новые пероральные антикоагулянты для пациентов с фибрилляцией предсердий



Сердечная Е.В., Татарский Б.А.

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

**Новые пероральные антикоагулянты, в частности ривароксабан, более удобны в применении и имеют существенные преимущества в улучшении клинических исходов, в том числе уменьшении острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), внутричерепных кровоизлияний, снижении летальности. Вероятно, новые пероральные антикоагулянты можно использовать в качестве препаратов первой линии для профилактики ОНМК при неклапанной фибрилляции предсердий.**

## Актуальность проблемы

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой. По данным Американской ассоциации сердца (American Heart Association), инсульт встречается у 2,7% мужчин и 2,5% женщин старше 18 лет, с возрастом его частота увеличивается [1]. Одним из наиболее распространенных патогенетических подтипов ишемических нарушений мозгового кровообращения считается кардиоэмболический инсульт. Наиболее частая причина его развития – фибрилляция предсердий (ФП) [2]. Распространенность ФП увеличивается с возрастом, а также на фоне органической патологии сердца [3, 4]. ФП регистрируется у 0,4–2% взрослого населения [5, 6]. В отсутствие профилактического антикоагулянтного лечения среднегодовой

риск ОНМК у пациентов с ФП составляет 5% [7]. Как показали результаты исследования AFFIRM [8], антиаритмические препараты не влияют на продолжительность жизни, а антикоагулянты заметно снижают риск смерти. Таким образом, у пациентов с ФП антиромботическую терапию следует расценивать как основную.

Согласно отечественным рекомендациям по диагностике и лечению ФП [9], для оценки риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП используется шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Наличие таких факторов риска, как хроническая сердечная недостаточность (Congestive heart failure), артериальная гипертензия (Hypertension) (АГ), возраст 65–74 года (Age), сахарный диабет (Diabetes mellitus), поражение сосудов (Vascular disease) (перенесенный инфаркт миокарда, перемежающаяся хро-

мота, атеросклероз аорты), женский пол (Sex category), оценивается в 1 балл за каждый из факторов; возраст 75 лет и старше (Age) и наличие инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА) в анамнезе (Stroke) – в 2 балла за каждый. При сумме баллов  $\geq 1$  назначаются пероральные антикоагулянты (ПАК), аспирин применять не рекомендуется.

Профилактика тромбоэмболических осложнений ассоциирована со значительным увеличением риска кровотечений. Именно поэтому такой риск необходимо оценивать перед назначением антикоагулянтной терапии. В соответствии с российскими рекомендациями 2012 г. [9] по ведению пациентов с ФП риск кровотечений оценивают по шкале HAS-BLED, которая характеризуется более высокой точностью и простотой в использовании. В шкалу

Таблица 1. Дизайн, критерии включения и критерии оценки в крупных клинических исследованиях новых пероральных антикоагулянтов

Характеристика	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE-AF
Выборка	18 113	14 266	18 201	20 500
Препарат	Дабигатран 110 мг 2 раза/сут. или 150 мг 2 раза/сут.	Ривароксабан 20 мг	Апиксабан 5 мг 2 раза/сут.	Эдоксабан 30 мг или 60 мг
Дизайн	Дабигатран «не хуже» варфарина. Дизайн PROBE*	Ривароксабан «не хуже» варфарина. Двойное слепое исследование	Апиксабан «не хуже» варфарина. Двойное слепое исследование	Эдоксабан «не хуже» варфарина. Двойное слепое исследование
CHADS2	≥1	≥2	≥1	≥2
Первичная точка	Инсульт или СТЭ	Инсульт или СТЭ	Инсульт или СТЭ	Инсульт или СТЭ
Безопасность	Большие кровотечения	Большие кровотечения	Большие кровотечения	Большие кровотечения

\* Дизайн PROBE (Prospective Randomized Open, Blinded End-point) – проспективное рандомизированное открытое со слепым анализом исходов исследование.

**Примечание.** СТЭ – системная тромбоэмболия.

Таблица 2. Характеристика групп пациентов в крупных клинических исследованиях новых пероральных антикоагулянтов

Характеристика	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Рандомизация	18,113	14,264	18,201
Возраст, лет	72	73	70
Мужчины, %	64	60	65
Пациенты, не получавшие варфарина, %	50	38	43
CHADS2 ≥3, %	32	87	30
Перенесенный ишемический инсульт или системная тромбоэмболия, %	20	55	20
Перенесенный инфаркт миокарда, %	17	18	14
Хроническая сердечная недостаточность, %	32	63	36
Сахарный диабет, %	23	40	25
Артериальная гипертония, %	79	91	88
ВТД, %	64	55	62

**Примечание.** ВТД – время в терапевтическом диапазоне.

HAS-BLED включены такие факторы риска, как АГ (Hypertension), нарушение функции печени и почек (Abnormal renal/liver function), перенесенный инсульт (Stroke), кровотечения в анамнезе или предрасположенность к ним (Bleeding history or predisposition), лабильное международное нормализованное отношение (МНО)

(Labile international normalized ratio), возраст ≥65 лет (Elderly), сопутствующее применение лекарств или алкоголя (Drugs/alcohol concomitantly). Каждый фактор оценивается в 1 балл. Сумма ≥3 баллов по этой шкале свидетельствует о высоком риске кровотечений, что требует особой осторожности при назначении

любого антитромботического препарата. Шкалу HAS-BLED следует использовать для идентификации модифицируемых факторов риска, которые можно корректировать.

На протяжении нескольких десятилетий антагонисты витамина К (АВК) считались стандартом в профилактике ОНМК. Их эффективность в профилактике

кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП подтверждена клинически [10]. Несмотря на то что использование варфарина связано с улучшением выживаемости среди пациентов с ФП, фактическая частота назначения АВК явно недостаточна. Так, анализ применения варфарина в реальной клинической практике показал [11], что 58% пациентов высокого риска не получают терапию ПАК. Их реже используют пациенты с одним фактором риска (возраст  $\geq 75$  лет). ПАК достаточно редко назначают при пароксизмальной ФП. Уровни МНО в клинических исследованиях и реальной практике различны. Среди пациентов, перенесших ишемический инсульт, 10% не получают терапию ПАК. Отметим, что простое следование современным руководствам по антикоагулянтной терапии позволило бы предотвратить 20 (22%) инсультов из 89. Терапия АВК имеет ряд ограничений: непредсказуемый ответ, узкое терапевтическое окно (диапазон МНО 2,0–3,0), медленное развитие/окончание эффекта, постоянный контроль антикоагулянтного эффекта, необходимость частой коррекции дозы, взаимодействие с различными пищевыми продуктами и лекарственными препаратами, возможная резистентность к варфарину. Это затрудняет применение АВК в клинической практике.

В последние годы установлено, что достаточно часто (у европейцев более чем в четверти случаев) генетические особенности влияют на метаболизм S-изомера варфарина в печени при участии цитохрома P4502C9 и молекулу-мишень – витамин К-эпоксидредуктазу. Кроме того, АВК снижают образование печенью и других витамин К-зависимых белков, включая компоненты противосвертывающей системы: белки С и S. Поэтому в случае неназначения парентеральных антикоагулянтов одновременно с АВК для быстрого достижения адекватной антикоагуляции у пациента может развиваться тромбоз микроциркуляторного русла и некроз кожи [12].

Все усилия врачебного сообщества были направлены на разработку новых ПАК (НПАК) с более предсказуемым антикоагулянтным эффектом, что позволило бы отказаться от рутинного терапевтического мониторинга свертывания крови.

Учитывая доказанную антикоагулянтную эффективность варфарина, можно утверждать, что альтернативные НПАК должны характеризоваться по крайней мере эквивалентным антитромботическим эффектом, низким риском кровотечений (особенно интракраниальных), минимальным количеством побочных эффектов, отсутствием взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными средствами, широким терапевтическим окном при применении в стандартной дозе, стабильной антикоагуляцией без необходимости частого лабораторного мониторинга. Кроме того, НПАК должны приниматься перорально (однократно или дважды в день).

Уже появились два основных класса антикоагулянтов на основе звеньев свертывания крови – ингибиторы тромбина (ПА) и активированного фактора Ха. Пероральный прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат – представитель первого класса. Вторая группа включает ингибиторы фактора Ха – ривароксабан, апиксабан, эдоксабан. В ходе исследований RE-LY [13], ROCKET-AF [14], ARISTOTLE [15] и ENGAGE-AF [16] сравнивали эффективность и безопасность этих препаратов с таковой варфарина у пациентов с неклапанной ФП. В таблицах 1 и 2 приведены основные характеристики этих исследований, а также характеристики пациентов, принимавших в них участие.

### Эффективность

В исследованиях RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE и ENGAGE-AF была убедительно показана не меньшая эффективность НПАК по сравнению с вар-

фаринном в сочетании с рядом преимуществ в отношении безопасности (табл. 3). Дабигатран, апиксабан и ривароксабан не уступали варфарину по эффективности в предотвращении ОНМК и системных тромбоемболий. Терапия эдоксабаном в низкой дозе (30 мг) сопровождалась увеличением частоты ишемического инсульта на 41% (по сравнению с варфаринном) [16]. Преимущество перед варфаринном в предотвращении первичной конечной точки (инсульт и системная эмболия) продемонстрировали дабигатран 150 мг, ривароксабан, эдоксабан 60 мг (при проведении анализа в период лечения (on treatment)) и апиксабан.

### Безопасность

Применение любого из четырех препаратов (дабигатран, ривароксабан, эдоксабан, апиксабан) снижает риск развития геморрагических ОНМК на 40–70%, а интракраниальных кровоизлияний на ~50%, что демонстрирует их преимущество перед варфаринном в отношении интракраниальных кровоизлияний [13–16]. Апиксабан, дабигатран 110 мг и эдоксабан 60 и 30 мг уменьшают частоту серьезных кровотечений.

Эти важные преимущества, подтвержденные в клинических исследованиях, служат обоснованием использования указанных НПАК в качестве препаратов первой линии. Роль низкой дозы эдоксабана (30 мг) в лечении пациентов с ФП пока не установлена.

### Влияние на показатель смертности

Как показал анализ, все НПАК примерно на 10% снижают риск смерти от сердечно-сосудистых или любых причин, хотя статистическая значимость такого снижения достигнута только для апиксабана и эдоксабана. И это неудивительно, учитывая поразительное сокращение частоты геморрагических ОНМК. Это преимущество было также отмечено при лечении дабигатраном и рива-



Таблица 3. Эффективность новых антикоагулянтных препаратов в профилактике ишемического инсульта и системных эмболий

Клинический эффект vs варфарина	Дабигатран 150 мг 2 раза/сут.	Дабигатран 110 мг 2 раза/сут.	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан 60 мг	Эдоксабан 30 мг
Сопоставимая эффективность в профилактике инсульта	√	√	√			
ИТТ	√	√	√			
Преимущество по первичной конечной точке: инсульт, системная эмболия	√		√ (on treatment)	√	√ (on treatment)	
Снижение риска геморрагического инсульта	√	√	√	√	√	√
Снижение риска ишемического инсульта	√					
Возрастание риска ишемического инсульта						√
Снижение общей смертности	(√)			√	√	√
Снижение риска серьезных кровотечений		√		√	√	√
Увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений	√		√		√	
Увеличение частоты инфаркта миокарда	(√)	(√)				

роксабаном в исследованиях RE-LY и ROCKET-AF.

#### Режим дозирования НПАК

Дабигатран и апиксабан при пероральном приеме следует проглатывать целиком с водой как натощак, так и во время еды, а ривароксабан необходимо принимать во время еды. Рекомендованная доза дабигатрана 300 мг в сутки назначается в два приема. Пациентам в возрасте 80 лет и старше, а также пациентам, получающим терапию верапамилом, дабигатран назначают в суточной дозе 220 мг – по 110 мг два раза в день.

Дневная доза 300 мг или 220 мг дважды в день выбирается индивидуально с учетом риска раз-

вития тромбоемболии и кровотечений у следующих категорий пациентов:

- в возрасте от 75 до 80 лет;
- с умеренной формой хронической почечной недостаточности;
- с гастритом, эзофагитом и гастроэзофагеальным рефлюксом;
- с повышенным риском кровотечения.

Для ривароксабана рекомендованная доза – 20 мг один раз в день, для апиксабана – 5 мг два раза в день. Для пациентов с клапанной ФП в возрасте 80 лет и старше, а также для пациентов с массой тела 60 кг и менее либо с уровнем креатинина сыворот-

ки  $\geq 133$  мкмоль/л рекомендована доза апиксабана 2,5 мг два раза в день.

В случае низкой приверженности терапии пропущенную дозу дабигатрана можно принять не позднее чем за шесть часов до следующей плановой дозы. Если остается менее шести часов, пропущенная доза не принимается. Прием двойной дозы не допускается. В случае пропуска приема очередной дозы ривароксабана пациент должен принять препарат немедленно и продолжать на следующий день терапию в рекомендованной суточной дозе. Прием двойной дозы недопустим.

В случае пропуска приема дозы апиксабана его следует принять

немедленно и затем продолжать прием два раза в день, как ранее. При переходе с АВК на дабигатран прием АВК должен быть завершен. Дабигатран можно назначать при МНО <2,0. При переходе с АВК на ривароксабан терапия АВК должна быть завершена, а прием ривароксабана начат при МНО ≤3,0. Если пациент переходит с терапии АВК на прием ривароксабана, уровень МНО может оказаться ложно повышенным. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности ривароксабана. При переходе с АВК на аписабан следует прекратить прием АВК и начать терапию аписабаном при МНО <2,0. Переход с дабигатрана на АВК осуществляется с учетом уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ):

- при СКФ ≥50 мл/мин. – за три дня до окончания терапии дабигатраном;
- при СКФ 30–50 мл/мин. – за два дня до окончания терапии дабигатраном.

Пациенты, перешедшие с ривароксабана на АВК, должны одновременно принимать АВК, пока МНО не достигнет ≥2,0. При комбинации ривароксабана и АВК МНО не следует контролировать ранее чем через 24 часа после предыдущей дозы, но до приема следующей дозы ривароксабана. При переходе с аписабана на АВК прием аписабана надо продолжать по крайней мере в течение двух дней после начала терапии АВК. После двух дней приема комбинации аписабана и АВК необходим контроль МНО перед применением следующей плановой дозы аписабана. Аписабан в комбинации с АВК принимается до достижения МНО ≥2,0.

### Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (в возрасте от 75 до 80 лет) должны получать дабигатран в дозе 300 мг в сутки, престарелые (80 лет и старше) – 220 мг в сутки из-за повышенного риска развития кровотечения. Поскольку у пациентов в возрасте старше 75 лет часто имеет место

почечная недостаточность, функция почек должна быть оценена путем определения СКФ на момент начала терапии для исключения пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью (ХПН) (СКФ <30 мл/мин.). Корректировать дозу у пациентов с легкой ХПН (СКФ 50–80 мл/мин.) не рекомендуется. Для больных с умеренной ХПН (СКФ 30–50 мл/мин.) рекомендованная доза препарата составляет 300 мг в сутки, однако при высоком риске кровотечения ее снижают до 220 мг в сутки. У тех, кто получает дабигатран, почечную функцию необходимо контролировать один раз в год, а при необходимости и чаще.

При назначении ривароксабана не требуется корректировать дозу у пациентов с легкой ХПН (СКФ 50–80 мл/мин.). Ривароксабан применяется с осторожностью у пациентов с СКФ 15–29 мл/мин. Его нецелесообразно назначать пациентам с СКФ <15 мл/мин. У пациентов с тяжелой ХПН (СКФ 15–29 мл/мин.) и неклапанной ФП для предупреждения ОНМК и системной эмболии рекомендуемая доза ривароксабана составляет 15 мг один раз в день. Аписабан не рекомендован пациентам с СКФ <15 мл/мин., а также лицам, находящимся на гемодиализе. Не требуется коррекции дозы у пациентов с легкой или умеренной ХПН. У больных с уровнем креатинина сыворотки ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом 80 лет и старше или массой тела 60 кг и менее, а также у пациентов с тяжелой ХПН (СКФ 15–29 мл/мин.) доза аписабана снижается до 2,5 мг два раза в день.

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатиями и клинически значимым риском кровотечения, включая цирротическую стадию болезни. Аписабан также противопоказан пациентам с заболеваниями печени, связанными с коагулопатиями и клинически значимым риском кровотечения, не рекомендован пациентам с тяжелой печеноч-

ной недостаточностью. Препарат следует использовать с осторожностью у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (А или В по шкале Чайлда-Пью).

Сложным остается выбор антикоагулянтного препарата у больных, перенесших ОНМК. Среди пациентов с ФП доля перенесших ОНМК/ТИА составляет от 15 до 25%. Как известно, такие пациенты имеют высокий риск рецидива цереброваскулярных событий, а значит, им показаны антикоагулянты. Одновременное повышение у них риска кровотечения, в частности интракраниального, менее изучено. В данной подгруппе больных обе дозы дабигатрана и ривароксабана не имеют преимуществ перед варфарином в снижении частоты первичной конечной точки. В то же время именно у этой сложной категории пациентов продемонстрировано существенное снижение частоты геморрагических осложнений на фоне НПАК по сравнению с варфарином [13, 14].

Очень важным представляется вопрос проведения тромболиза на фоне применения НПАК. Данных, подтверждающих эффективность и безопасность тромболиза, нет. Следовательно, не существует каких-либо универсальных рекомендаций. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) по ФП 2012 г., нецелесообразно проведение тромболиза у пациентов с ишемическим инсультом, принимающих НПАК, если имеется удлинение протромбинового времени (для ривароксабана) или активированного частичного тромбoplastинового времени (для дабигатрана) [17].

При хирургических вмешательствах использование НПАК также имеет свои особенности. Как следует из рекомендаций, хирургические вмешательства могут потребовать временной отмены дабигатрана. Если необходимо экстренное вмешательство, даби-

Таблица 4. Рекомендации по использованию дабигатрана и ривароксабана при хирургических вмешательствах

Клиренс креатинина	Ривароксабан		Дабигатран	
	низкий риск	высокий риск	низкий риск	высокий риск
≥80 мл/мин.	≥24 ч.	≥48 ч.	≥24 ч.	≥48 ч.
50–80 мл/мин.	≥24 ч.	≥48 ч.	≥36 ч.	≥72 ч.
30–50 мл/мин.	≥24 ч.	≥48 ч.	≥48 ч.	≥96 ч.
15–30 мл/мин.	≥36 ч.	≥48 ч.	Не показан	
≤15 мл/мин.	Нет данных			

гатран может быть временно отменен. Если возможно, хирургическое вмешательство лучше отложить и провести через 12 часов после приема последней дозы препарата. При неотложном хирургическом вмешательстве надо учитывать, что риск кровотечения возрастает, и это должно быть соотнесено с необходимостью вмешательства. Если инвазивная процедура или хирургическое вмешательство необходимы, прием ривароксабана должен быть приостановлен по крайней мере за 12 часов до вмешательства (табл. 4). Аписабан отменяется по крайней мере за 48 часов до вмешательства с умеренным или высоким риском кровотечения и за 24 часа – при вмешательстве с низким риском кровотечения. Если хирургическое вмешательство или инвазивная процедура не могут быть отменены, необходимо соблюсти все меры предосторожности с учетом повышенного риска кровотечения. После хирургического вмешательства прием препаратов следует возобновить как можно раньше, то есть как только разрешится клиническая ситуация и стабилизируется гемостаз.

Как уже отмечалось, рассматриваемые НПБК благодаря предсказуемой фармакодинамике не требуют регулярного мониторинга. Однако, несмотря на клинические преимущества этих препаратов, кровотечения остаются серьезным побочным эффектом. Дело в том, что сегодня стратегии реверсии антикоагулянтного эффекта этих препаратов ограничены, особен-

но в экстренных случаях, при необходимости немедленной реверсии. Антикоагулянтный эффект можно контролировать с помощью активированного протромбинового и тромбинового времени, экаринового времени свертывания, хромогенного анализа фактора X или анти-фактора Xa, хотя ни один из этих методов не был стандартизирован и утвержден для оценки уровня антикоагуляции нового класса препаратов.

В случае развития кровотечения из-за отсутствия доступных антидотов отмена препарата, механическая компрессия и трансфузии представляют собой оптимальное начало лечения. На моделях у животных рекомбинантный фактор VIIa, концентрат активированного протромбинового комплекса (activated prothrombin complex concentrate, APCC) и концентрат протромбинового комплекса (prothrombin complex concentrate, PCC) обеспечили реверсию антикоагулянтного эффекта ингибиторов фактора Xa, что не наблюдалось при использовании этих препаратов с целью реверсии антикоагулянтного эффекта дабигатрана [18].

Для уменьшения риска развития хирургических кровотечений при применении НПБК следует учитывать геморрагические риски. Согласно европейским рекомендациям 2013 г. [17], хирургические вмешательства классифицируют по степени риска кровотечения:

- низкий: эндоскопия с биопсией; биопсия простаты, пузырьная биопсия; электро-

физиологическое исследование, радиочастотная абляция; ангиография, чрескожное коронарное вмешательство; имплантация электрокардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора; холецистэктомия, гистероэктомия; операция пластики грыж, малая пластическая хирургия; малая ортопедическая хирургия/артроскопия. Первые 48 часов вероятность серьезного кровотечения составляет 0–2%;

- высокий: осложненная абляция; спинальная или эпидуральная анестезия; люмбальная пункция, биопсия печени, почек; абдоминальная хирургия; сосудистая хирургия; трансуретральная резекция простаты; большие ортопедические операции; имплантация электрокардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора в сложных случаях. Первые 48 часов вероятность серьезного кровотечения ≥2–4%;
- очень высокий: нейрохирургические операции (внутричерепные и на позвоночнике); кардиохирургия (коронарное шунтирование и операции на клапанах).

НПБК, как и все антикоагулянты, должны использоваться с осторожностью при состояниях, увеличивающих риск кровотечения, и ситуациях сопутствующего назначения препаратов, затрагивающих гемостаз путем ингибирования агрегации тромбоцитов.



Таблица 5. Сводные данные о противопоказаниях к использованию НПАК

Показатель	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Гиперчувствительность к компонентам препарата	+	+	+
Тяжелая хроническая почечная недостаточность	+	-	-
Острое, клинически значимое кровотечение	+	+	+
Заболевания или состояния, связанные со значимым риском серьезного кровотечения	+	+	+
Сопутствующая терапия любыми антикоагулянтами	+	+	+
Печеночная недостаточность, тяжелые заболевания печени	+	+	+
Сопутствующая терапия системным кетоконазолом, циклоспорином, итраконазолом, такролимусом и дронедазоном	+	+	+
Беременность и лактация	+	+	+

Так, дабигатран в целом не требует рутинного контроля МНО, однако оценка дабигатрансвязанной антикоагуляции позволит избежать чрезмерного воздействия препарата при наличии дополнительных факторов риска. Такие факторы, как снижение почечной функции (СКФ 30–50 мл/мин.), возраст 75 лет и старше, снижение веса менее 50 кг или прием сильных ингибиторов Р-гликопротеинов (амиодарон, хинидин или верапамил), связаны с увеличением уровня дабигатрана в плазме. Наличие состояний, повреждений, процедур и/или фармакологического лечения (нестероидные противовоспалительные препараты, антитромбоцитарная терапия, прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов обратного захвата норадреналина), которые значительно увеличивают риск крупных кровотечений, требуют тщательной оценки соотношения пользы и риска. Ривароксабан при развитии тяжелой геморрагии должен быть отменен. Хотя терапия ривароксабаном не требует рутинного мониторинга, оценка уровня препарата на основе количественного анализа анти-фактора Ха может быть полезной в исключительных ситуациях. Информация об уровне ри-

вароксабана может помочь определиться с клиническим решением (передозировка или экстренная хирургия). Особое внимание при длительной терапии ривароксабаном следует уделять кровотечениям слизистой оболочки (носовое кровотечение, кровотечение из десен, желудочно-кишечные кровотечения) и анемии.

Апиксабан используют с осторожностью при состояниях, увеличивающих риск геморрагии. При развитии тяжелой геморрагии препарат отменяют. Терапия апиксабаном не требует рутинного мониторинга. Между тем Rotachrom анти-фактор Ха-анализ может быть полезен в исключительных ситуациях. Информация об уровне апиксабана может помочь определиться с клиническим решением (передозировка или экстренная хирургия). В таблице 5 приведены сводные данные противопоказаний к использованию НПАК.

При применении НПАК особое внимание следует обращать на сопутствующую терапию: дабигатран не метаболизируется системой цитохрома СYP, однако служит субстратом для эффлюксного транспортного белка Р-гликопротеинов. Последнее свойство препарата необходимо учитывать при его комбинировании с ингибитора-

ми Р-гликопротеинов, такими как амиодарон и верапамил. Одновременное применение дабигатрана с мощным индуктором Р-гликопротеинов рифампицином противопоказано. Прямые ингибиторы фактора Ха – ривароксабан и апиксабан – проявляют меньший потенциал лекарственных взаимодействий, чем варфарин и дабигатран. Метаболизм ривароксабана и апиксабана осуществляется ферментами СYP3A4/5, поэтому надо избегать их одновременного приема с мощными ингибиторами (кетоконазол) или индукторами СYP3A4/5 (рифампицин).

### Заключение

Подводя предварительные итоги, следует констатировать, что по сравнению с варфарином НПАК более удобны и имеют существенные преимущества в улучшении клинических исходов, в том числе уменьшении частоты ОНМК, внутримозговых кровоизлияний, снижении летальности. Представляется, что НПАК можно использовать в качестве препаратов первой линии для профилактики ОНМК при неклапанной ФП. Рассматривая вопросы выбора между различными НПАК, нужно подчеркнуть, что поскольку прямые сравнительные исследования от-

сутствуют, приходится опираться на не прямое сравнение препаратов. Выбор препарата должен быть сугубо индивидуальным. Необходимо принимать в расчет возможность соблюдения режима лечения пациентом, предпочтительность однократного приема перед двукратным. Важно учитывать другие препараты, которые получает пациент, выявить у него риск кровотечений или нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Вместе с тем представляется, что три наиболее распространенных НПБК схожи, а основные различия в их эффектах, выявленные в ходе клинических

исследований, обусловлены скорее дизайном и числом участников. При этом ингибиторы фактора Ха, вероятно, имеют некоторое преимущество, если говорить о нецелевой токсичности. Они в меньшей степени, чем ингибиторы IIa-фактора, зависят от почечной элиминации и оказывают меньше побочных эффектов в отношении ЖКТ: при наличии у пациента нарушений со стороны почек или склонности к развитию побочных эффектов со стороны ЖКТ предпочтение следует отдавать ривароксабану или апиксабану, нежели дабигатрану. В настоящее время ривароксабан выступает в каче-

стве ценной альтернативы АВК у пожилых людей, пациентов с высокой оценкой по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, а также с высоким риском острого коронарного синдрома или имеющих стабильные формы ишемической болезни сердца.

Вместе с тем варфарин все еще требуется пациентам, перенесшим протезирование клапанов сердца, о чем говорят отрицательные результаты исследований дабигатрана.

Кроме того, использование варфарина необходимо при тяжелых ревматических поражениях клапанов сердца, поскольку пока отсутствуют данные о действии новых препаратов в такой ситуации. ■

### Список литературы

1. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2011. Vol. 123. №4. P. e18-e209.
2. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the An Ticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // *JAMA*. 2001. Vol. 285. №18. P. 2370-2375.
3. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A. et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications // *Arch. Intern. Med.* 1995. Vol. 155. №5. P. 469-473.
4. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study // *Heart*. 2001. Vol. 86. №5. P. 516-521.
5. Wolf P.A., Dawber T.R., Thomas H.E. Jr., Kannel W.B. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study // *Neurology*. 1978. Vol. 28. №10. P. 973-977.
6. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M. et al. Introduction to the ninth edition: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. 2012. Vol. 141. Suppl. 2. P. 48S-52S.
7. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // *Stroke*. 1991. Vol. 22. №8. P. 983-988.
8. Corley S.D., Epstein A.E., DiMarco J.P. et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study // *Circulation*. 2004. Vol. 109. №12. P. 1509-1513.
9. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, ACCX, 2012. С. 1-64.
10. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146. №12. P. 857-867.
11. Gomes J. Warfarin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation // *Europace*. 2010. Vol. 12. P. 779-784.
12. Oden A., Fahlen M., Hart R.G. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal // *Thromb. Res.* 2006. Vol. 117. №5. P. 493-439.
13. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. №12. P. 1139-1151.
14. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. №10. P. 883-891.
15. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. №11. P. 981-992.
16. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. №22. P. 2093-2104.
17. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace*. 2013. Vol. 15. №5. P. 625-651.
18. Petzborn E., Harwardt M. Recombinant Factor VII a partially reverses the effects of the Factor Xa inhibitor rivaroxaban on thrombin generation, but not the effects of thrombin inhibitors, in vitro // *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5. №2. Abstr. P-W-640.

*Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия», 25/2014, стр. 54-60.*

# Диклофенак в лечении болевых синдромов



Данилов А.Б.  
ФППОВ им. И.М. Сеченова, г. Москва

**Издревле известна связь боли и воспаления. И сегодня самыми распространенными лекарственными средствами для снятия боли являются препараты, обладающие одновременно противовоспалительным и анальгетическим действием – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).**

## История создания диклофенака

Прототипом современных НПВП была ацетилсалициловая кислота, которую впервые сумел синтезировать молодой ученый Феликс Хоффман в конце XIX века. Химическое строение и свойства ацетилсалициловой кислоты стали теми ориентирами, по которым создавались новые представители этого класса медикаментов (поначалу их принято было обозначать как «аспириноподобные»). Не столько недостаточная эффективность, сколько токсичность высоких доз ацетилсалициловой кислоты послужила мощным стимулом для разработки новых, «несалицилатных», НПВП. В 1966 году в ходе реализации программы по разработке противовоспалительного препарата с улучшенными биологическими свойствами в исследовательской лаборатории фирмы «Гейги» для создания молекулы с необходимыми параметрами было синтезировано более 200 аналогов 0-аминоуксусной кислоты, среди которых наиболее интересные результаты показал диклофенак натрия – натриевая соль 0-[(2,6-дихлорфенил)-амино]-фенил-уксусной кислоты.

Первоначально диклофенак применялся главным образом в

лечении ревматологических заболеваний, где важны оба компонента: выраженный противовоспалительный и мощный анальгетический эффект, но, в последующем, область применения диклофенака существенно расширилась. В настоящее время диклофенак применяется в хирургии, травматологии и спортивной медицине (при поражении опорно-двигательного аппарата, повреждении мягких тканей (ушибах, растяжениях), для постоперационного обезбоживания), в неврологии (для лечения боли в спине, туннельных синдромов, мигрени), в гинекологии при дисменорее, аднекситах, в онкологии в качестве средства первой ступени обезбоживания лестницы ВОЗ. Внутримышечное введение диклофенака натрия – эффективный метод борьбы с почечной и печеночной коликой. Специальная лекарственная форма диклофенака в виде капель нашла применение в офтальмологии. Врачи общей практики также назначают диклофенак при различных болевых синдромах (табл. 1).

## Механизм действия диклофенака

Противоболевой эффект диклофенака обусловлен несколькими

механизмами. Основным механизмом действия диклофенака является подавление циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины – медиаторы воспаления, боли, лихорадки [3].

## Диклофенак и селективность ЦОГ

В начале 90-х годов XX века были обнаружены две изоформы фермента ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Большинство положительных эффектов НПВП (подавление воспаления, боли, лихорадки) связывают с ингибированием ЦОГ-2, а развитие побочных реакций (главным образом в виде поражения желудочно-кишечного тракта) – с подавлением синтеза ЦОГ-1 [4].

Однако существует ряд исключений из этого правила. Было показано, что ЦОГ-1 также может играть определенную роль в развитии воспалительного процесса. ЦОГ-1 вместе с ЦОГ-2 вырабатывается синовиальной оболочкой больных ревматоидным артритом (РА) [5]. Вероятно, с этим связана меньшая эффективность селективных ЦОГ-2 при некоторых болевых синдромах. Последние исследования обнаружили повышение риска развития сердеч-



Таблица 1. Показания для применения диклофенака

Препараты для системного применения (таблетки, инъекции, свечи)	
Ревматология	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ревматизм;</li> <li>• РА, ювенильный РА;</li> <li>• внесуставные формы ревматизма, ревматизм мягких тканей – периартрит, бурсит, тендовагинит, фиброзит, миозит;</li> <li>• анкилозирующий спондилоартрит – болезнь Бехтерева;</li> <li>• остеоартроз;</li> <li>• спондилоартриты;</li> <li>• другие моно- и полиартриты;</li> <li>• дегенеративные заболевания суставов – артрозы (коксартроз, спондилоартрозы);</li> <li>• боль в спине, связанная с дегенеративными изменениями позвоночника;</li> <li>• острый приступ подагры</li> </ul>
Неврология, травматология, ортопедия, спортивная медицина, общемедицинская практика	<ul style="list-style-type: none"> <li>• дорсалгия (люмбаго, ишиас, миофасциальный и мышечно-тонический болевой);</li> <li>• мигрень и др. виды головной боли;</li> <li>• туннельные синдромы, другие заболевания, сопровождающиеся воспалением нервно-рвматического происхождения (невралгии, невриты, люмбоишиалгии, бурситы, капсулиты, синовиты, тендиниты или тендосиновиты);</li> <li>• травматические ушибы, растяжения связок, мышц и сухожилий; воспалительные отеки мягких тканей, болезненность мышц (миалгия) и суставов, вызванные тяжелыми физическими нагрузками</li> </ul>
Онкология	<ul style="list-style-type: none"> <li>• средство 1-й ступени лестницы ВОЗ для лечения боли при онкологических заболеваниях</li> </ul>
Общемедицинская практика	<ul style="list-style-type: none"> <li>• почечные и желчные колики</li> </ul>
Гинекология	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гинекологические заболевания, сопровождающиеся болевым синдромом и воспалением (первичная дисменорея, аднексит и др.)</li> </ul>
Травматология, хирургия, стоматология	<ul style="list-style-type: none"> <li>• посттравматические и послеоперационные болевые синдромы;</li> <li>• акушерско-гинекологические, стоматологические или другие хирургические вмешательства</li> </ul>
Оториноларингология	<ul style="list-style-type: none"> <li>• при тяжелых воспалительных заболеваниях уха, горла и носа, протекающих с выраженными болевыми ощущениями, например, при фарингите, тонзиллите, отите. Лечение основного заболевания проводят в соответствии с общепринятыми принципами, в том числе с применением этиотропной терапии</li> </ul>
Препараты для наружного и местного использования	
Травматология, спортивная медицина	<ul style="list-style-type: none"> <li>• посттравматические воспаления мягких тканей и опорно-двигательного аппарата (сухожилий, связок, мышц и суставов);</li> <li>• мышечно-скелетные повреждения, характерные для спортивной медицины и спорта: растяжения, вывихи, ушибы, контузии, перегрузки и т.п.</li> </ul>
Ревматология	<ul style="list-style-type: none"> <li>• местное лечение воспалительно-дегенеративных заболеваний суставов: РА, остеохондроз периферических суставов и позвоночника, периартропатия и др.</li> </ul>
Ревматология, неврология	<ul style="list-style-type: none"> <li>• местное лечение воспалительно-дегенеративных заболеваний мягких тканей и околосуставных тканей: тендовагинит, синдром «плечо-кость», бурсит, остеохондроз, остеоартроз, периартропатии и др.;</li> <li>• артралгии;</li> <li>• дорсалгии;</li> <li>• миалгии</li> </ul>
Травматология, хирургия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• болезненность и воспаление мягких тканей</li> </ul>
Офтальмология	<ul style="list-style-type: none"> <li>• неинфекционный конъюнктивит, посттравматическое воспаление после проникающих и непроникающих ранений глазного яблока, болевой синдром при применении эксимерного лазера, при проведении операции удаления и имплантации хрусталика (до- и послеоперационная профилактика миоза, цистойдного отека зрительного нерва)</li> </ul>

но-сосудистых осложнений при применении высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 [6].

Диклофенак ингибирует оба изофермента ЦОГ, в большей степени ЦОГ-2. Ингибирование ЦОГ-1 у диклофенака меньше по сравнению с ибупрофеном и напроксеном, в связи с чем диклофенак реже вызывает поражение ЖКТ. В то же время ингибирование ЦОГ-1 (хотя и менее выраженное, чем у неселективных НПВП) может объяснять большую эффективность диклофенака по сравнению с селективными ЦОГ-2 ингибиторами (мелоксикам, целекоксиб) в ситуации, когда в патогенезе заболевания участвует и ЦОГ-1 (например, при РА). Ингибирование ЦОГ-2 у диклофенака меньше, чем у эторикоксиба и рофекоксиба, что обуславливает уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений [6]. Такой сбалансированный эффект диклофенака обеспечивает высокую терапевтическую активность при хорошей переносимости лечения.

#### **Другие механизмы анальгетического действия диклофенака**

Помимо ингибирования простагландинов, выявлены и другие механизмы действия диклофенака. В экспериментальном исследовании было показано, что диклофенак натрия может в значительной мере сдерживать миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [7]. В определенной мере диклофенак натрия может влиять и на баланс цитокинов, снижая концентрацию интерлейкина-6 и повышая содержание интерлейкина-10 [8]. Такое изменение соотношения этих продуктов благоприятствует замедлению секреции провоспалительных факторов. Уменьшение выработки свободных кислородных радикалов, происходящее под влиянием диклофенака натрия, также может способствовать снижению активности воспалительного процесса и ограничению его повреждающего действия на ткани [9].

Помимо выраженной противовоспалительной активности, диклофенак натрия обладает и мощным анальгетическим потенциалом, не связанным с его влиянием на воспаление [10]. Он оказывает комплексное воздействие на различные механизмы восприятия болевых ощущений, обеспечивая эффективное подавление болевого синдрома различной этиологии. Препарат оказывает как центральное, так и периферическое антиноцицептивное воздействие.

Центральная анальгетическая активность диклофенака натрия опосредована опиоидными рецепторами, о чем свидетельствует то, что этот эффект блокируется налоксоном [11]. Он, по-видимому, связан с влиянием диклофенака натрия на обмен триптофана. После введения препарата в головном мозге значительно повышается концентрация метаболитов триптофана, способных уменьшать интенсивность болевых ощущений [12].

Локальный антиноцицептивный эффект диклофенака натрия, по-видимому, связан не только с подавлением синтеза простагландинов, поскольку на нескольких экспериментальных моделях болевого синдрома местное применение таких ингибиторов синтеза простагландинов, как индометацин и целекоксиб, в отличие от диклофенака натрия, не позволяло добиться значительного анальгетического эффекта [13]. Периферическое обезболивающее воздействие диклофенака натрия не связано с опиоидным эффектом, поскольку не устраняется налоксоном. В то же время применение соединений, блокирующих образование NO и активацию гуанилатциклазы, подавляло анальгетическое воздействие диклофенака натрия. Подобный эффект давали также ингибиторы различных типов калиевых каналов [13–16]. В культуре клеток мозжечка крысы диклофенак натрия усиливал активность калиевых каналов, повышая выход калия

из клетки [17]. Эти результаты позволяют предположить, что периферический антиноцицептивный эффект диклофенака натрия может быть связан с активацией нескольких типов калиевых каналов, происходящей с участием NO и гуанозинцикломонофосфат (цикло-ГМФ).

Таким образом, анальгетический эффект диклофенака может быть обусловлен его воздействием на различные уровни и звенья патогенеза болевого синдрома. Помимо обезболивающего эффекта, связанного со снижением воспаления в зоне повреждения за счет ингибирования простагландинов (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), диклофенак может снижать боль, уменьшая воспаление и через другие механизмы (сдерживая миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, влияя на баланс цитокинов) воздействуя на калиевые каналы на периферическом уровне, а также уменьшать восприятие боли через центральные механизмы (за счет увеличения синтеза предшественника серотонина (триптофана) в мозговой ткани).

#### **Показания для применения диклофенака**

Несмотря на широкий спектр существующих в настоящее время НПВП и создание в последние годы нового класса симптоматических противовоспалительных средств (селективные ингибиторы ЦОГ-2), наиболее популярным препаратом среди НПВП остается диклофенак натрия.

#### **Применение диклофенака в ревматологии**

С самого начала своего появления диклофенак нашел широкое применение в ревматологии. Важной особенностью, позволившей диклофенаку вытеснить другие препараты из группы НПВП, применявшиеся до этого, была его высокая противоболевая и анальгетическая активность, наряду с хорошей переносимостью.

Действие диклофенака проявляется уменьшением продолжи-

тельности утренней скованности, уменьшением боли (в покое и при движении), снижением припухлости, отечности суставов, а также улучшением функциональной способности суставов, что способствует увеличению объема движений. Диклофенак является препаратом выбора при большинстве ревматологических заболеваний, применяется для лечения воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний (артриты, артрозы, др.).

#### Применение диклофенака в общей медицинской практике, ортопедии, травматологии, спортивной медицине

Наиболее часто в общей медицинской практике встречаются нарушения опорно-двигательного аппарата. Патология опорно-двигательного аппарата разнообразна по этиологии и патогенезу. Боль при этой группе поражений может быть вызвана травмой, дегенеративными процессами, воспалением, дисплазиями, трофическими изменениями (остеопороз). Механизмы развития заболевания могут быть воспалительные, механические, неврогенные и др. Выраженное анальгезирующее действие диклофенака при умеренной и сильной боли, воспалительных процессах, возникающих после операций и травм, быстрое облегчение спонтанной боли и боли при движении, уменьшение воспалительного отека на месте раны сделали этот препарат одним из самых необходимых для лечения нарушений опорно-двигательного аппарата, которые встречаются в общей врачебной практике, ортопедии, травматологии, спортивной медицине, неврологии.

При лечении ортопедических и травматических повреждений также имеет значение форма выпуска препарата. Возможность комбинирования местных и общих форм диклофенака позволяет добиться максимальной эффективности при сведении к

минимуму возможных побочных эффектов. Местные формы диклофенака наиболее широко применяются при заболеваниях внесуставных тканей (тендовагинит, бурсит, ревматическое поражение мягких тканей), травмах сухожилий, связок, мышц и суставов. Общие же формы, такие как таблетки, суппозитории, растворы для инъекций, – при массивных повреждениях (сочетанные и комбинированные травмы, послеоперационные состояния, травмы головы, переломы крупных костей и т.п.).

#### Применение диклофенака в неврологии

Диклофенак нашел широкое применение для купирования болевых синдромов в неврологической практике. Диклофенак показан для лечения острой боли в спине, при туннельных синдромах (синдром запястного канала, синдром кубитального канала и др.), при мигрени.

Длительность применения и способ введения препарата зависят от интенсивности болевого синдрома. При умеренных болевых синдромах, не ограничивающих двигательные возможности пациента, возможны аппликации на болевые участки (спазмированную мышцу) гелей и мазей, содержащих диклофенак натрия, в течение 7–10 дней. При интенсивной боли, существенно ограничивающей передвижение пациента в пределах помещения, применяются инъекционные пути введения диклофенака натрия в течение 3–7 дней с переходом в дальнейшем на пероральные формы [18]. Имеются сообщения о более высокой эффективности фонофореза с диклофенаком по сравнению с применением мазевых форм препарата [19].

#### Применение диклофенака в гинекологии

Способность устранять болевые ощущения и снижать выделенность кровопотери при первичной дисменорее позволи-

ли применять диклофенак в гинекологической практике [20]. При первичной дисменорее суточную дозу подбирают индивидуально; обычно она составляет 50–150 мг. Начальная доза должна составлять 50–100 мг; при необходимости в течение нескольких менструальных циклов ее можно повысить до 150 мг/сут. Прием диклофенака следует начинать при появлении первых симптомов. В зависимости от динамики клинических симптомов лечение можно продолжать в течение нескольких дней. Диклофенак может использоваться также при воспалительных заболеваниях малого таза, в том числе при аднекситах.

#### Способ применения и дозы: какую лекарственную форму выбрать?

Несомненным преимуществом диклофенака является многообразие лекарственных форм, включающих таблетки (быстрого и ретардированного действия), раствор для парентерального введения, суппозитории, а также формы, используемые для локальной терапии: мази, кремы, гели, спрей, что создает удобства при подборе индивидуальной дозы и способа применения препарата у разных больных. Возможность комбинировать различные пути введения у одного и того же пациента позволяет снизить риск развития побочных реакций.

#### Диклофенак в таблетках

Таблетированные формы диклофенака выпускаются в различных дозировках (табл. 2). Дозу и способ введения препарата для каждого пациента устанавливают индивидуально с учетом тяжести заболевания. Средняя рекомендуемая доза для взрослых – 100–150 мг/сут. Максимальная суточная доза диклофенака – 200 мг. В относительно легких случаях заболевания, а также для длительной терапии бывает достаточно суточной дозы 75–100 мг.



Суточную дозу следует разделить на несколько разовых доз. При необходимости воздействовать на ночную боль или утреннюю скованность в дополнение к приему препарата в течение дня можно назначить диклофенак в виде свечей перед сном; при этом суточная доза не должна превышать 150 мг. По достижении клинического эффекта дозу снижают до минимальной, поддерживающей.

Детям в возрасте от 6 до 15 лет (включительно) назначают только таблетки по 25 мг. Суточная доза составляет 0,5–2 мг/кг массы тела (в 2–3 приема, в зависимости от тяжести заболевания).

Подросткам в возрасте от 16 до 18 лет можно назначать таблетки по 50 мг. Таблетки следует запивать большим количеством жидкости, желательно до еды. Таблетки нельзя делить или разжевывать.

#### Диклофенак в виде таблеток замедленного действия

Особую форму препарата представляет диклофенак в виде таблеток пролонгированного действия.

В результате замедленного высвобождения активного вещества при приеме ретардированных форм диклофенака натрия эффект наступает позже, но сохраняется более длительно. Указанные особенности фармакокинетики позволяют добиться сокращения количества приемов препарата больными (1–2 раза в сутки вместо 3–4 раз) при сохранении стабильной высокой концентрации препарата в очаге воспаления. Это делает предпочтительным применение диклофенака в ретардированной форме при необходимости длительного приема препарата (при хронических болевых синдромах, в основном в ревматологической практике).

Рекомендуемая начальная доза для взрослых – 75 мг, то есть 1 таблетка ретард в сутки. Такая же доза применяется в относительно легких случаях заболевания, а также для длительной терапии. В тех случаях, когда симптомы заболевания имеют наиболее выраженный характер ночью или утром, таблетки ретард желательно назначать на ночь.

Таблетки следует проглатывать

целиком, желательно во время еды. При необходимости повышения дозы применяют дополнительно 1–2 таблетки диклофенака по 25 мг. Максимальная суточная доза составляет 200 мг.

В настоящее время швейцарская фармацевтическая компания Sandoz выпускает двухслойные таблетки 75 мг, уникальность которых в том, что каждая таблетка состоит из двух слоев и включает в себя 12,5 мг диклофенака натрия немедленного высвобождения и 62,5 мг диклофенака натрия замедленного высвобождения, что обеспечивает как быстрое начало действия, так и пролонгированность действия препарата.

Детям и подросткам до 18 лет не следует назначать таблетки ретард.

#### Диклофенак в виде раствора для инъекций

Диклофенак в форме инъекций предпочтительно применять, когда необходим более быстрый противоболевой эффект, обычно при более выраженной острой боли (при почечной или печеночной ко-

Таблица 2. Некоторые наиболее распространенные лекарственные формы диклофенака

Лекарственная форма	Комментарий
Диклофенак натрия Таблетки	Таблетки выпускаются в дозировке 25, 50, 75, 100 мг, что обеспечивает удобство применения
Диклофенак натрия Таблетки пролонгированного действия	Обеспечивается более длительное время действия, благодаря чему удается сократить количество приемов препарата при сохранении стабильной концентрации лекарства в крови
Диклофенак калия Таблетки Порошок для приготовления питьевого раствора	Характеризуется быстрым началом действия, в связи с чем он особенно уместен в лечении острых болевых и воспалительных синдромов при умеренной и сильной боли
Апликационные формы диклофенака Мази, гели, кремы	Крайне низкая системная абсорбция активных компонентов препарата снижает риск осложнений, делает передозировку практически невозможной. Показано преимущество эмульгеля над мазью
Диклофенак натрия р-р для инъекций	Показан при необходимости быстрого наступления эффекта при более выраженных болевых синдромах
Диклофенак натрия Суппозитории	Применяется при затруднении использования препарата per os; существуют дозировки для педиатрической практики
Диклофенак натрия в составе комбинированных препаратов	Артротек содержит мизопростол, который защищает слизистую ЖКТ от повреждения
Диклофенак натрия в составе комбинированных препаратов	Комбинация препаратов с различным механизмом действия усиливает терапевтический эффект

лике, при острой боли, связанной с повреждениями мягких тканей (ушиб, растяжение), при острой боли в спине, послеоперационной боли. Обычно назначают 1 ампулу в сутки, однако в тяжелых случаях можно назначить 2 инъекции в сутки с интервалом в несколько часов, меняя стороны введения. Применение инъекций можно сочетать с другими лекарственными формами диклофенака. Продолжительность парентерального применения не должна превышать двух дней; при необходимости лечение продолжают тем же диклофенаком, но в виде таблеток или ректальных суппозиториях. При внутримышечном использовании препарат вводят глубоко в верхний наружный квадрант ягодицы; в течение суток применяют не более 2 ампул (150 мг) препарата. При почечной и печеночной колике введение диклофенака обычно сочетают с применением спазмолитиков. При выраженном мышечном компоненте боли в спине введение диклофенака сочетают с применением миорелаксантов.

Следует избегать комбинации двух НПВП или более, поскольку их эффективность остается неизменной, а риск развития побочных эффектов возрастает.

#### Диклофенак в виде средств для наружного (местного) применения

Нежелательное действие НПВП на организм резко ограничивается, если они применяются в виде локальных аппликаций. Лекарственная форма для такой терапии представляет собой смесь активного препарата с основой, которая обеспечивает всасывание под кожу. Такой способ лечения позволяет вводить препарат непосредственно в очаг поражения. При этом воздействие на другие органы и ткани оказывается минимальным.

За рубежом существуют лекарственные формы в виде пластин для приклеивания к коже, содержащих 1,3% диклофенака эполамина. Впервые диклофенак в виде

пластин появился в Швейцарии в 1993 году, в настоящее время диклофенак в виде пластин зарегистрирован в 43 странах мира. Пластины с диклофенаком предназначены, прежде всего, для тех, кто не может принимать оральную форму диклофенака из-за противопоказаний. Их используют при повреждении мягких тканей 2 раза в день (ушиб, растяжение, сдавление, остеоартроз) при условии сохранения целостности кожного покрова. Пластины удобны для применения, но стоят дороже других лекарственных форм.

Эти препараты удобны для применения и легко дозируются. После нанесения препарата на кожу активное соединение накапливается в региональных мягких тканях и в кровоток попадает не более 6% активного вещества. При этом содержание препарата в мышцах в зоне аппликации примерно в три раза превышает его уровень в отдаленной мышечной ткани. Это делает применение гелевых форм диклофенака предпочтительным при широком круге нарушений мышечно-скелетной системы. Гелевые формы диклофенака относятся к безрецептурным лекарственным средствам и пользуются большой популярностью.

Диклак гель – единственный на рынке России препарат диклофенака с 5% максимальной концентрацией действующего вещества, что позволяет снизить дозу препарата, принимаемую внутрь, а в отдельных случаях и вовсе заменить таблетки. Разрешен к применению детям с 6 лет.

#### Диклофенак в составе комбинированных препаратов для лечения боли

Существуют также лекарственные формы (мази, гели), в которых диклофенак является одним из основных компонентов. Сочетание нескольких лекарственных препаратов с различными механизмами действия позволяет повысить эффективность лечения.

#### Безопасность

Диклофенак обладает оптимальным сочетанием анальгезирующего и противовоспалительного эффектов и хорошей переносимостью. Поэтому при отсутствии противопоказаний может применяться даже на протяжении длительного времени. Исследования подтвердили, что лечение диклофенаком в достаточно высоких дозах (150 мг) при длительном применении (до 8 месяцев и более) хорошо переносилось пациентами [2]. Разумеется, что у диклофенака, как и у любого НПВП, могут быть побочные эффекты и противопоказания. Однако следует отметить, что побочные эффекты, среди которых в первую очередь следует опасаться ulcerации слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), развиваются чаще у лиц с факторами риска.

К факторам риска поражения ЖКТ относятся:

- возраст старше 65 лет;
- язвенная болезнь в анамнезе;
- прием пищи, повышающей желудочную секрецию (острая, жирная, соленая пища);
- большие дозы или одновременный прием нескольких НПВП;
- сопутствующая терапия глюкокортикоидами;
- женский пол, так как обнаружена повышенная чувствительность женщин к данной группе препаратов;
- курение;
- прием алкоголя;
- наличие *Helicobacter pylori*.

В связи с этим лечение необходимо начинать с наименьшей рекомендуемой дозы, особенно в группах риска. У лиц, относящихся к группам риска, суточная доза диклофенака не должна превышать 100 мг, предпочтение следует отдавать короткоживущим лекарственным формам диклофенака и назначать его либо по 50 мг 2 раза в сутки, либо по 25 мг 4 раза в сутки. Диклофенак нужно принимать после еды. При длительном приеме препарата следует воздер-

жаться от употребления алкоголя, так как диклофенак, как и алкоголь, метаболизируется в печени. При появлении жалоб со стороны ЖКТ необходимо провести эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), а при систематическом приеме диклофенака эту процедуру следует назначать каждые 4–6 месяцев, так как НПВП-гастропатии часто бывают бессимптомными – «немыми».

При необходимости длительного применения диклофенака, что особенно актуально в ревматологии, целесообразно назначать диклофенак вместе с мизопростолом, защищающим слизистую желудка от повреждения.

У пациентов с гипертонией необходимо контролировать уровень артериального давления, у больных бронхиальной астмой на фоне приема диклофенака может

наблюдаться обострение. У больных с хроническими заболеваниями печени и почек нужно применять небольшие дозы препарата, контролируя уровень печеночных ферментов.

Перед назначением диклофенака врачу необходимо уточнить, принимает ли пациент какие-либо другие лекарства в связи с сопутствующими заболеваниями, чтобы избежать возможных осложнений при использовании диклофенака в сочетании с другими лекарственными средствами. Известно, что диклофенак повышает концентрацию в плазме дигоксина, лития, циклоспорина А, в том числе повышает его нефротоксичность; усиливает токсичность метотрексата. На фоне калийсберегающих диуретиков диклофенак усиливает риск гиперкалиемии, а на фоне антикоагулянтов – риск

кровотечений. Диклофенак снижает эффект диуретиков, гипотензивных и снотворных средств. Одновременный прием противодиабетических средств может привести как к гипо-, так и гиперкалиемии.

После внедрения диклофенака в клиническую практику прошло уже более 30 лет. За это время появилось много новых НПВП. Это значительно расширило возможности оказания эффективной помощи больным, поскольку индивидуальная реакция на лечение весьма вариабельна. Однако диклофенак в этом лечебном арсенале занимает особое место. Сочетание высокой эффективности, хорошей переносимости и разнообразия лекарственных форм препарата позволяют подобрать оптимальную терапию при широком круге болевых синдромов. ■

## Список литературы

1. Menasse R., Hedwall P. R., Kraetz J., Pericin C., Riesterer L., Sallmann A., Ziel R., Jaques R. Pharmacological properties of diclofenac sodium and its metabolites // *Scand J Rheumatol Suppl.* 1978; 22: 5–16.
2. Насонова В. А. Вольтарен (диклофенак натрия) в ревматологии в начале XXI века // *РМЖ*, 2004, 12, 6, 1380–1385.
3. Харкевич Д. А. Фармакология. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. 664 с.
4. Vane J. Towards a better aspirin // *Nature.* 1994; 367: 215–216.
5. Crofford L. J., Wilder R. L., Ristimaki A. P., Sano H., Remmers E. F., Epps H. R., Hla T. Cyclooxygenase-1 and 2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukin-1 beta, phorbol ester, and corticosteroids // *J Clin Invest.* 1994, Mar; 93 (3): 1095–1101.
6. Grosser T., Fries S., FitzGerald G. A. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities // *J Clin Invest.* 2006; 116: 4–15.
7. Martinez L. L., Aparecida De Oliveira M., Fortes Z. B. Influence of verapamil and diclofenac on leukocyte migration in rats // *Hypertension.* 1999, Oct; 34 (4 Pt 2): 997–1001.
8. Gonzalez E., de la Cruz C., de Nicolas R., Egado J., Herrero-Beaumont G. Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis // *Agents Actions.* 1994, May; 41 (3–4): 171–178.
9. Bell A. L., Adamson H., Kirk F., McCaigue M. D., Rotman H. Diclofenac inhibits monocyte superoxide production ex vivo in rheumatoid arthritis // *Rheumatol Int.* 1991; 11 (1): 27–30.
10. Jurna I., Brune K. Central effect of the non-steroid anti-inflammatory agents, indomethacin, ibuprofen, and diclofenac, determined in C fibre-evoked activity in single neurones of the rat thalamus // *Pain.* 1990, Apr; 41 (1): 71–80.
11. Bjorkman R. L., Hedner T., Hallman K. M., Henning M., Hedner J. Localization of the central antinociceptive effects of diclofenac in the rat // *Brain Res.* 1992, Sep 11; 590 (1–2): 66–73.
12. Mahdy A. M., Galley H. F., Abdel-Wahed M. A., el-Korny K. F., Sheta S. A., Webster N. R. Differential modulation of interleukin-6 and interleukin-10 by diclofenac in patients undergoing major surgery // *Br J Anaesth.* 2002, Jun; 88 (6): 797–802.
13. Tonussi C. R., Ferreira S. H. Mechanism of diclofenac analgesia: direct blockade of inflammatory sensitization // *Eur J Pharmacol.* 1994, Jan 14; 251 (2–3): 173–179.
14. Torres-Lopez J. E., Ortiz M. I., Castaneda-Hernandez G., Alonso-Lopez R., Asomoza-Espinosa R., Granados-Soto V. Comparison of the antinociceptive effect of celecoxib, diclofenac and resveratrol in the formalin test // *Life Sci.* 2002, Feb 22; 70 (14): 1669–1676.
15. Alves D. P., Tatsuo M. A., Leite R., Duarte I. D. Diclofenac-induced peripheral antinociception is associated with ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels activation // *Life Sci.* 2004, Apr 2; 74 (20): 2577–2591.
16. Ortiz M. I., Granados-Soto V., Castaneda-Hernandez G. The NO-cGMP-K<sup>+</sup> channel pathway participates in the antinociceptive effect of diclofenac, but not of indomethacin // *Pharmacol Biochem Behav.* 2003, Aug; 76 (1): 187–195.



17. Liu L. Y., Fei X. W., Li Z. M., Zhang Z. H., Mei Y. A. Diclofenac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, activates the transient outward K<sup>+</sup> current in rat cerebellar granule cells // *Neuropharmacology*. 2005, May; 48 (6): 918–926.
18. Воробьева О. В. Роль нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении болевых синдромов в практике врача-невролога. // *РМЖ*, 16 декабря 2003 г., том 11, № 25.
19. Rosim G. C., Barbieri C. H., Lancas F. M., Mazzer N. Diclofenac phonophoresis in human volunteers // *Ultrasound Med Biol*. 2005; 31 (3): 337–343.
20. Межевитинова Е. А. Дисменорея: эффективность применения диклофенака калия. 2000, том 2, № 6.
21. Тарловская Е. И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача // *РМЖ*. 7 марта 2008 г., том 16, № 5.
22. Hooper I. T., Allen E., McLaughlin K. et al. Bioavailability of generic sustained-release formulation of Diclofenac compared with the standard sustained-release formulation // *Clin. Drug Invest.* 1996, v. 12: 259–270.
23. Zmeili S., Nasan M., Najib N. et al. Bioavailability and pharmacokinetic properties of 2 sustained-release formulations of Diclofenac sodium, Voltaren vs Inflanban: effect of food on Inflanban bioavailability // *International Journal of clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1996, vol. 34, № 12, 564–570.
24. Насонова В. А. Особенности применения различных форм диклофенака натрия при болезнях мягких тканей плечевого пояса и боли в нижней части спины // *Consilium medicum*. 2006; 2 (8): 45–48.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», 05/2009. Статья печатается в сокращении

KZ1502296934

### Торговое название

Диклак®

### Международное непатентованное название

Диклофенак

### Лекарственная форма

Таблетки с пролонгированным высвобождением 75 мг, 150 мг

### Показания к применению

Для краткосрочного использования (максимум 2 недели):

- симптоматическое лечение боли и воспаления у пациентов с артрозом

### Способ применения и дозы

**Диклак® 150 мг**

Взрослым назначают по 1 таблетке 1 раз в сутки.

*Способ применения и продолжительность лечения*

Таблетки следует принимать не разжевывая, запивая большим количеством жидкости, во время еды или непосредственно после еды, но не на голодный желудок.

### Побочные действия

*Очень часто (>1/10)*

- тошнота, рвота, диарея, желудочно-кишечные и небольшие потери крови, которые в исключительных случаях могут привести к анемии

*Часто (≥ 1/100 и < 1/10)*

- нарушение функции центральной нервной системы, такие как головная боль, головокружение, сонливость, возбуждение, раздражительность или усталость
- диспепсия, метеоризм, боль в животе, спазмы в животе, отсутствие аппетита, а также желудочно-кишечные язвы (возможно, с кровотечением и перфорацией)
- воспалительные изменения кожи
- аллергические реакции, такие как кожная сыпь и зуд
- повышение уровня сывороточных трансаминаз

### Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата
- наличие в анамнезе бронхоспазма, приступов бронхиальной астмы, крапивницы или острого ринита, возникших в ответ на прием ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных пре-

паратов (НПВП)

- нарушения гемопоэза и гемокоагуляции неясной этиологии
- активная фаза язвы желудка
- наличие в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений или перфорации, возникших в ответ на прием НПВП
- цереброваскулярные или другие активные кровотечения
- тяжелая печеночная и почечная недостаточность
- тяжелая сердечная недостаточность
- заболевания кроветворной системы
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

### Особые указания

*Беременность и период лактации*

Данные эпидемиологических исследований показывают повышенный риск выкидыша и порока сердца и гастрошизиса после применения ингибиторов синтеза простагландинов, включая диклофенак, на ранних сроках беременности. Этот риск предположительно увеличивается с увеличением дозы и длительностью лечения.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами* Пациентам, испытывающим во время приема препарата Диклак® усталость, головокружение, нарушения зрения или другие неприятные ощущения со стороны центральной нервной системы не следует управлять автомобилем или механизмами.

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалс д.д.»

в Республике Казахстан

г. Алматы, ул. Луганского, 96

Номер телефона + 727 258 10 48, факс: +7 727 258 10 47

e-mail: [kzsdz.drugsafety@sandoz.com](mailto:kzsdz.drugsafety@sandoz.com)

Бесплатный номер дозвона по Казахстану 8 8000 800 066

РК-ЛС-5№020661 от 18.06.2014 приказ № 435

РК-ЛС-5№020663 от 18.06.2014 приказ № 435

К-ЛС-5№020662 от 18.06.2014 приказ № 435

# Профилактика мозгового инсульта у пациентов с артериальной гипертензией



Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, г. Москва

**Мозговой инсульт (МИ)** является одной из главных причин смерти и инвалидизации во всех развитых странах мира. Как непосредственная причина смерти МИ занимает в большинстве стран мира в последнее время 3-е место (после ишемической болезни сердца – ИБС – и онкологических заболеваний) [1]. Существуют страны (Япония, Южная Корея, Китай), где смертность от МИ превышает смертность от ИБС [2]. В России проблема МИ имеет особую значимость, так как по показателям смертности от этого заболевания страна, к сожалению, стойко занимает печальное 1-е место среди развитых стран мира. Так, в 2010 г. смертность от МИ в России составила 299,2 на 100 тыс. населения, что более чем в 10 раз превышает аналогичные показатели смертности в таких странах, как, например, Швеция и Канада (26,3 и 19,2 соответственно) [2].

## Определение МИ и основные факторы риска

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, под МИ понимают «клинический синдром с быстрым началом, который характеризуется локальным (или глобальным, как при субарахноидальном кровоизлиянии) дефицитом мозгового кровообращения, продолжается более 24 ч. (или приводит к смерти в более ранний срок), и который не имеет никакой другой явной причины, кроме сосудистой» [1]. Различают три основных типа МИ: ишемический (частота среди белого населения – около 80%), первичный интрацеребральный геморрагический (около 15%) и субарахноидальный геморрагический (около 5%) [1]. Есть основания полагать,

что доля ишемического МИ в последнее время еще более возросла.

Весьма печален прогноз у больных, выживших после МИ. Даже по западным данным, примерно 1/3 из них умирают в течение 1-го года после МИ, еще 1/3 после МИ становятся инвалидами. Качество жизни больных, перенесших МИ, существенно ухудшают такие типичные жалобы, как слабость, депрессия, нарушения когнитивной функции. Лечение больных, перенесших МИ, требует больших материальных затрат и привлечения многочисленного медицинского персонала [3]. Все сказанное свидетельствует не только об огромной медицинской, но и о социальной значимости проблемы МИ, и об актуальности его предупреждения.

Поскольку патогенез разных типов МИ различен, факторы ри-

ска (ФР) для этих типов МИ могут несколько отличаться. К неизменяемым ФР МИ относят возраст, пол, расовую принадлежность и наследственность. К изменяемым ФР – артериальную гипертензию (АГ), наличие других сердечно-сосудистых заболеваний, фибрилляцию предсердий, сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем [1].

АГ играет особую роль в патогенезе всех типов МИ. Считается, что она является основной причиной около 70% МИ. Во Фремингемском исследовании было продемонстрировано, что стандартизованный по возрасту риск МИ среди больных АГ (систолическое артериальное давление – САД>160 мм рт.ст. и/или диастолическое АД – ДАД>95 мм рт.ст.) составил 3,1 для мужчин и 2,9 для

женщин [3]. Риск МИ прямо пропорционален степени повышения АД (в первую очередь САД). Необходимо отметить, что данные ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении риска МИ и при относительно небольшом, но стойком повышении АД.

### **Возможность предупреждения МИ**

Данные многочисленных исследований однозначно свидетельствуют о том, что МИ можно предотвратить. Для этого, в частности, в соответствии с международными рекомендациями необходимо воздействие на все обратимые ФР, включая курение, дислипидемию или диабет, а также адекватное лечение всех ассоциированных клинических состояний, в том числе и повышенного АД [4]. Среди лекарственных препаратов строгие доказательства возможности предупреждения МИ существуют для антигипертензивных препаратов (АГП), антиагрегантов, статинов. Еще одна группа препаратов – антикоагулянты – способны предупреждать МИ, вызванные наличием фибрилляции предсердий [5].

### **Выявление больных с риском МИ**

Имеющиеся на сегодняшний день шкалы свидетельствуют о риске сердечно-сосудистых осложнений в целом и не позволяют четко идентифицировать больного, у которого существует риск развития именно МИ [6]. В значительной степени это связано с тем, что ФР МИ и инфаркта миокарда в значительной степени совпадают. Лишь такой фактор, как наличие фибрилляции предсердий, однозначно свидетельствует о риске развития именно МИ, что находит отражение в конкретных мерах лекарственной профилактики у таких больных.

Тем не менее, опираясь в первую очередь на данные регистров МИ и острого инфаркта миокарда, можно хотя бы приблизительно составить «портрет» больного

с МИ: это в первую очередь люди старшего возраста, страдающие изолированной систолической АГ [1].

### **Лечение АГ – важнейший компонент первичной профилактики МИ**

АГ является, по данным ряда исследований, наиболее значимым ФР МИ, связь между степенью повышения АД и риском МИ является тесной, находится в прямой зависимости от длительности существования АГ и независимой от других ФР. Учитывая высокую распространенность АГ во всем мире и в целом неадекватную степень ее контроля, воздействие на этот ФР МИ, по-видимому, имеет важнейшее значение в первичной профилактике МИ. Значительную роль в этом процессе наряду с немедикаментозными мерами по коррекции ФР играет терапия АГП.

Практически первым контролируемым исследованием, продемонстрировавшим, что адекватное лечение АГ способно существенно снизить риск МИ, было исследование Администрации ветеранов (The Veterans Administration Study), результаты которого были опубликованы в 1967 г. [7]. В нем с помощью двойного слепого метода было показано, что лечение больных с достаточно тяжело протекавшей АГ (ДАД от 90 до 129 мм рт.ст.) комбинацией гидрохлоротиазида (ГХТ), резерпина и гидралазина существенно снижает вероятность сердечно-сосудистых осложнений, и в первую очередь – риск МИ. Многочисленные последующие исследования подтвердили, что адекватное лечение как неосложненной АГ, так и АГ, уже осложнившейся развитием МИ, существенно предупреждает риск развития МИ [8–10].

### **Выбор препарата для первичной профилактики МИ – данные доказательной медицины**

В арсенале современного врача имеется 5 основных и несколько

дополнительных групп АГП. Считается, что в целом 5 основных групп АГП примерно одинаково способны предупреждать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшать прогноз жизни больных. Эти выводы делались на основании крупных мета-анализов [11], в которые включалось множество рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), отличавшихся между собой по составу включенных в них больных, длительности лечения и множеству других показателей. Поэтому, нисколько не сомневаясь в верности вывода о равенстве пяти групп АГП в целом, никак нельзя признать, что этот принцип будет в одинаковой степени применим к каждому больному АГ.

Рекомендации по лечению АГ Европейского общества кардиологов в течение длительного времени строят алгоритм выбора АГП на наличии дополнительных показаний и противопоказаний к каждой конкретной группе АГП, а не на выраженности самой АГ [4]. При этом учитывается степень доказанности действия разных АГП у больных с теми или иными особенностями течения АГ. В отношении возможности предупреждения с помощью АГП МИ четких предпочтений для какой-либо определенной группы АГП в настоящее время нет, в первую очередь из-за того, что не существует стандартного алгоритма предсказания МИ у больных АГ (см. ранее).

Тем не менее, представляет интерес проанализировать, какие именно АГП, по данным крупных РКИ, имеют наибольшие доказательства в плане предупреждения именно МИ. Ранее отмечалось, что факт снижения частоты МИ под влиянием АГП был зарегистрирован в целом ряде РКИ. Необходимо указать, однако, что если строго следовать принципам доказательной медицины, то в такой анализ необходимо включать в первую очередь те РКИ, где основной целью изначально ставилось



Таблица 1. Крупные контролируемые исследования, в которых целенаправленно изучалось влияние антигипертензивной терапии на вероятность возникновения МИ (первичная профилактика)

Исследование	Характеристика больных	Всего больных	Основной изучаемый препарат(ы)	Препарат сравнения	Средняя длительность наблюдения	Первичная конечная точка	Результат
SHEP	Систолическая АГ, старше 60 лет	4636	Хлорталидон ± атенолол*	Плацебо	4,5 года	Фатальный и нефатальный МИ	Риск инсульта – 5,2% в ОГ, 8,2% в КГ; ↓ риска на 36%; p=0,0003
SYST-EUR	Систолическая АГ, старше 60 лет	4695	Нитрендипин ± эналаприл ± ГХТ	Плацебо	2 года	Фатальный и нефатальный МИ	Риск инсульта – 7,9 на 1 тыс. человеко-лет в ОГ, 13,7 на 1 тыс. человеко-лет в КГ; ↓ риска на 42%; p=0,003
SYST-CHINA	Систолическая АГ	2394	Нитрендипин ± каптоприл ± ГХТ	Плацебо	2 года	Фатальный и нефатальный МИ	↓ риска на 38%; p=0,01
FEVER	АГ	9711	ГХТ + фелодипин	ГХТ	40 мес.	Фатальный и нефатальный МИ	↓ риска на 27%; p=0,001
HYVET	АГ, старше 80 лет	3845	Индапамид ± периндоприл	Плацебо	1,8 года	Фатальный и нефатальный МИ	↓ риска на 38%; p=0,06(!)

\* При наличии противопоказаний к назначению атенолола использовался резерпин, ОГ – основная группа, КГ – контрольная группа.  
<sup>1</sup>SHEP – Systolic Hypertension in the Elderly Program; SYST-EUR – Systolic Hypertension in Europe Trial; SYST-CHINA – Systolic Hypertension in China; FEVER – Felodipine Event Reduction; HYVET – Hypertension in the Very Elderly Trial.

предупреждение именно МИ, а не вообще любых сердечно-сосудистых осложнений.

В табл. 1 приведены крупные РКИ (всего 5), выполненные у больных АГ, в которых первичной конечной точкой было развитие МИ. Во всех этих РКИ принимался в расчет МИ, как закончившийся смертью, так и нефатальный. В большинстве исследований участвовали больные пожилого возраста, страдающие систолической АГ. Характерно, что в четырех из пяти РКИ группе сравнения (контрольной) назначали плацебо, а в одном исследовании (FEVER) – минимальную дозу ГХТ, иными словами, контрольная группа во всех этих исследованиях получала минимальную терапию. Поэтому полученный эффект в отношении снижения риска МИ мог быть четко оценен и столь же четко отнесен за счет действия препарата (препаратов), назначавшегося основной группе.

Анализируя результаты этих РКИ в целом, отметим, что четыре из пяти (SHEP1 [12], SYST-EUR [13], SYST-china [14] и Fever [15]) дали однозначно положительный результат в отношении снижения риска МИ; исследование HYVET [16] выявило эффект лишь по вторичным конечным точкам, снижение же риска МИ оказалось статистически незначимым (p=0,06). Из четырех успешных в отношении снижения риска МИ РКИ в трех основным препаратом был дигидропиридиновый антагонист кальция – АК (в двух РКИ – нитрендипин, в одном – фелодипин), в одном – диуретик (хлорталидон).

Прямое сравнение четырех успешных в отношении снижения риска МИ РКИ вряд ли возможно и целесообразно из-за различий в составе больных, протоколе РКИ и длительности наблюдения. Можно лишь утверждать, что ис-

пользуемые в них препараты, назначаемые больным АГ (в трех исследованиях это были пожилые больные с систолической АГ), способны существенно (примерно на 40%) снизить риск возникновения МИ.

Два РКИ (SYST-EUR и SYST-CHINA) примечательны тем, что их результаты стали известны во время протекавшей активной дискуссии о безопасности всей группы АК. В этих РКИ основным препаратом был АК пролонгированного действия нитрендипин (период полувыведения – 8–12 ч.). Важно, что на фоне применения этого препарата не было зарегистрировано серьезных нежелательных эффектов (в том числе в отношении прогрессирования ИБС), что еще раз доказало, что опасность (в отношении развития осложнений ИБС) представляют не сами АК, а их короткодействующие формы.

Таблица 2. Частота назначения лекарственных препаратов у 960 пациентов перед госпитализацией в связи с референсным МИ

Препарат	Назначения		Частота назначений у умерших пациентов		Частота назначений у выживших пациентов		p (x2)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
иАПФ	257	26,8	30	3,1	227	23,7	0,001
β-Адреноблокаторы	98	10,2	10	1,0	88	9,2	0,004
АК	73	7,6	9	0,9	64	6,7	0,046
БРА	17	1,8	2	0,2	15	1,6	0,322
Диуретики	95	9,9	14	1,5	81	8,4	0,088
Антиагреганты	55	5,7	7	0,7	48	5,0	0,101
Статины	7	0,7	0	0	0	0,7	0,164

Исследование SYST-EUR представляет интерес для нашей страны с той точки зрения, что часть больных были набраны в России. Специальный анализ показал, что эффективность активной терапии в отношении снижения риска МИ была одинаковой в странах Западной и Восточной Европы, иными словами, результаты этого исследования вполне применимы к тем больным, с которыми сталкивается российский практикующий врач. Расчет, проведенный на основании результатов исследования SYST-EUR, показал, что схема лечения, использованная в этом исследовании, способна предупредить 29 инсультов у 1 тыс. пролеченных пожилых больных с систолической АГ. Интересно, что положительный результат в отношении риска МИ достигался в достаточно ранние сроки после рандомизации, когда большинство больных еще получали монотерапию нитрендипином [13]. Достоинством удивления, что российский врач, несмотря на столь впечатляющие результаты исследования SYST-EUR, до сих пор лишен возможности использовать нитрендипин, так как этот препарат никогда не был зарегистрирован в нашей стране.

Определенный интерес в отношении сравнения эффектив-

ности разных АГП в первичной профилактике МИ представляют результаты крупных мета-анализов. Следует оговориться, что в эти мета-анализы включались очень разнородные исследования, большинство из которых не ставило специальной целью изучение влияния АГП на вероятность возникновения именно МИ. Результаты этих мета-анализов не всегда совпадали между собой, тем не менее один из последних [17] явно выделяет диуретики и АК среди других классов АГП в отношении способности предупреждать МИ, что вполне согласуется с результатами приведенных ранее РКИ.

#### Реальная ситуация с профилактикой МИ

Как уже многократно отмечалось, реальная клиническая практика в отношении лечения АГ очень отличается от того, что изложено в современных клинических рекомендациях. Это четко зафиксировало международное фармакоэпидемиологическое исследование PURE [18], продемонстрировавшее, что среди больных, уже перенесших МИ, АГП в среднем принимали менее 40% больных.

В рамках недавно проведенного регистра мозгового инсульта

(ЛИС-2) была поставлена задача изучить, какую медикаментозную терапию принимали больные незадолго до перенесенного МИ [19].

В регистр ЛИС-2 были включены все пациенты, последовательно поступавшие в неврологическое отделение Люберецкой районной больницы №2 за период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2011 г. с диагнозом МИ (ишемического или геморрагического) или транзиторной ишемической атаки. Пациенты, у которых эти диагнозы при поступлении не подтвердились, в регистр не включались. За обозначенный период в ЛИС-2 вошли 960 пациентов, из них 356 (37,1%) мужчин и 604 (62,9%) женщины. Средний возраст пациентов составил 71,1±9,7 года (от 25 до 99 лет), медиана – 72,0 года (64,0; 78,0). В стационаре умерли 207 человек – таким образом, летальность составила 21,6%. До поступления в стационар с референсным МИ 355 (40,0%) пациентов получали антигипертензивную терапию, из них ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – 257 (26,8%) пациентов, β-адреноблокаторы – 98 (10,2%), АК – 73 (7,6%), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – 17 (1,8%), диуретики – 95

(9,9%) пациентов. Очень небольшая часть из всех госпитализированных пациентов исходно получали антиагреганты – всего 55 (5,7%) человек. Также отмечена низкая частота назначения гиполипидемических препаратов у госпитализированных с МИ пациентов: статины получали до поступления в стационар всего 7 (0,7%) человек. В табл. 2 приведены основные сведения о терапии, которую получали больные до развития МИ.

### Заключение

Таким образом, МИ – заболевание, играющее весьма значимую роль в смертности населения во всех странах мира. Современная эпидемиология, выявив основные ФР МИ, наметила и весьма четкие пути предупреждения этого заболевания. Реальная возможность профилактики МИ была доказана в многочисленных клинических исследованиях. Ведущую роль в первич-

ной профилактике МИ играет адекватная медикаментозная терапия, в первую очередь АГП. Охват такой терапией все большего числа больных с высоким сердечно-сосудистым риском, повышение ее качества путем приведения в соответствие с современными клиническими рекомендациями и данными доказательной медицины – реальный путь к снижению смертности населения. ■

### Список литературы

1. Warlow C., Sudlow C., Dennis M. et al. Stroke. Lancet 2003; 362: 1211–24.
2. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2014 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2013.
3. D'Agostino R.B., Wolf P.A., Belanger A.J., Kannel W.B. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study. Stroke 1994; 25: 40–3.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013; doi: 10.1093/eurheartj/eh1151.
5. Camm J., Lip G., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47; doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
6. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
7. Veterans Administration Cooperative Study Group. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. JAMA 1967; 202: 1028–34.
8. Cooper J., Warrender T. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. BMJ 1986; 293: 1145–8.
9. MRC Working Party. Medical Research Council trial of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992; 304: 405–12.
10. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.
11. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362: 1527–35.
12. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older patients with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255–64.
13. Staessen J., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with Isolated systolic hypertension in Europe. Lancet 1997; 350: 757–64.
14. Liu L., Wang J.G., Celis H., Staessen J.A. Implications of Systolic Hypertension in China trial. Clin Exp Hypertens 1999; 21: 499–505.
15. Liu L., Zhang Y., Liu G., Zhang X., Zanchetti A.; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. J Hypertens 2005; 23: 2157–72.
16. Beckett N.S., Peters R., Ph.D. et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older N Engl J Med 2008; 358: 1887–98.
17. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338: b1665.
18. Yusuf S., Islam S., Chow C.K et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Lancet 2011; 378: 1231–43.
19. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговую инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9(2): 114–22.

Впервые опубликовано в журнале «Consilium Medicum», №10, Том 16, 2014, стр. 106–109.



# Рациональное применение антибиотиков в ревматологии: избранные аспекты



Белов Б.С., Шубин С.В., Ананьева Л.П.  
ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, г. Москва

**В современных условиях борьба с инфекциями и инфекционными осложнениями представляет собой одну из наиболее актуальных проблем медицины. При этом важное место отводится рациональной терапии антиинфекционными препаратами. В ревматологии необходимость применения антибиотиков связана по меньшей мере с двумя факторами: эрадикацией возбудителя-триггера (инфекционного агента, запускающего иммунопатологические механизмы воспаления), а также лечением коморбидной инфекции.**

Несмотря на обширный арсенал антимикробных средств, разработанных и внедренных в клиническую практику в течение последних 60 лет, вопросы рациональной терапии инфекционной патологии в различных областях медицины, в т.ч. в ревматологии, по-прежнему требуют к себе самого пристального внимания как в научном, так и в практическом плане.

## **A-стрептококковый тонзиллит/фарингит**

В настоящее время доказана тесная ассоциация острой ревматической лихорадки (ОРЛ) с высоковирулентными («ревматогенными») A-стрептококковыми штаммами, компоненты которых обуславливают иммунизирующий эффект и развитие иммуноопосредованного патологического процесса. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о

том, что по крайней мере в пределах нескольких следующих десятилетий человечество не сможет быть избавлено от  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы A (БГСА). Таким образом, сохраняется возможность вспышек ОРЛ в различных регионах мира, особенно среди детей в возрасте 7–15 лет.

В соответствии с современными рекомендациями пенициллин V (феноксиметилпенициллин) или амоксициллин рассматриваются в качестве средств выбора для лечения БГСА-инфекции глотки у больных с хорошей переносимостью этих лекарственных препаратов (табл. 1). Оптимальным препаратом из группы оральных пенициллинов является амоксициллин, который по противострептококковой активности аналогичен ампициллину и феноксиметилпенициллину, но существенно превосходит их по своим фармакокинетическим ха-

рактеристикам, отличаясь большей биодоступностью (95, 40 и 50% соответственно) и меньшей степенью связывания с сывороточными белками (17, 22 и 60% соответственно).

Назначение ампициллина в пероральной форме для лечения БГСА-тонзиллита, а также инфекций дыхательных путей иной локализации в настоящее время большинством авторов признано нецелесообразным по причине неудовлетворительных фармакокинетических характеристик препарата (в первую очередь – низкой биодоступности).

Применение феноксиметилпенициллина оправданно только у младшего контингента больных, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии, а также несколько большую комплаентность, контролируемую со стороны родителей, чего нельзя сказать о подростках.



Таблица 1. Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите/фарингите [1]

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность (дни)
	взрослые	дети	
Пенициллины			
Бензатина пенициллин	2,4 млн. Ед.	1,2 млн. Ед.	однократно
Феноксиметилпенициллин	1,5 г (3)	0,75 г (3)	10
Амоксициллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Цефалоспорины			
Цефадроксил	1 г (2)	30 мг/кг (1–2)	10
При непереносимости β-лактамовых антибиотиков			
Макролиды			
Спирамицин	6 млн. Ед. (2)	3 млн. Ед. (2)	10
Азитромицин	0,5 г – 1-й день, затем 0,25 г (1)	12 мг/кг (1)	5
Рокситромицин	0,3 г (2)	5 мг/кг (2)	10
Кларитромицин	0,5 г (2)	15 мг/кг (2)	10
Мидекамицин	1,2 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Джозамицин	1,5 г (3)	30–50 мг/кг (3)	10
Эритромицин	1,5 г (3)	40 мг/кг (3)	10
При непереносимости макролидов и β-лактамовых антибиотиков			
Линкозамиды			
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10

Показаниями к назначению однократной инъекции бензатин пенициллина являются следующие:

- низкая исполнительность больных;
- ОРЛ и/или хроническая ревматическая болезнь сердца в анамнезе у ближайших родственников;
- неблагоприятные социально-бытовые условия (фактор скученности);
- вспышки БГСА-инфекции в организованных коллективах;
- невозможность перорального приема.

При непереносимости β-лактамовых антибиотиков целесообразно назначение макролидов (спирамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, мидекамицин, джозамицин), противострептококковая активность которых сопоставима с таковой пенициллина.

Эти препараты также обладают способностью создавать высокую тканевую концентрацию в очаге инфекции и хорошей переносимостью. Применение эритромицина – первого представителя антибиотиков данного класса в настоящее время существенно снизилось, особенно в терапевтической практике, поскольку он наиболее часто по сравнению с другими макролидами вызывает нежелательные эффекты со стороны ЖКТ, обусловленные его стимулирующим действием на моторику желудка и кишечника.

В современной действительности приобретенная устойчивость БГСА к эритромицину распространена достаточно широко, и в отдельных европейских регионах она превышает 40%. По данным многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС-3, в России

за период 2006–2009 гг. резистентность БГСА к макролидам была следующей: эритромицин – 0,8%, кларитромицин – 3,3%, азитромицин – 10%, спирамицин – 1,4%, джозамицин – 1,7%, мидекамицин – 4,1% [2].

Общепризнано, что в условиях повсеместно нарастающей резистентности БГСА к макролидам эти антибиотики следует рассматривать лишь как альтернативные средства для лечения БГСА-тонзиллита и назначать их только больным с аллергией на β-лактамы. Несоблюдение данного требования, т.е. широкое применение макролидов в качестве стартовой эмпирической терапии БГСА-инфекции глотки, может повлечь за собой весьма серьезные последствия вплоть до развития ОРЛ [3].

Длительность лечения БГСА-инфекции глотки макролидами

Таблица 2. Антибактериальная терапия рецидивирующего БГСА-тонзиллита [1]

Антибиотик	Суточная доза (кратность)		Длительность лечения (дни)
	взрослые	дети	
Амоксициллин/клавуланат	1,875 г (3)	40 мг/кг (3)	10
Цефуроксим аксетил	0,5 г (2)	20 мг/кг (2)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10

составляет 10 дней, азитромицином – 5 дней. Согласно последним данным [4, 5], ранее одобренная Фармкомитетом РФ схема (10 мг/кг/сут. в 1 прием в течение 3-х дней, курсовая доза – 30 мг/кг) значительно уступает по бактериологической эффективности как 5-дневной схеме (12 мг/кг/сут. в 1 прием в течение 5 дней, курсовая доза – 60 мг/кг), так и препаратам сравнения.

Антибиотики-линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) также обладают высокой противострептококковой активностью, но их назначают при БГСА-тонзиллите только при непереносимости  $\beta$ -лактамов и макролидов. Широкое применение этих препаратов при данной нозологической форме не рекомендуется. Известно, что при частом применении оральных пенициллинов чувствительность к ним со стороны зелениющих стрептококков, локализующихся в ротовой полости, существенно снижается. Поэтому у данной категории пациентов, среди которых достаточное количество больных с ревматическими пороками сердца и клапанными протезами, линкозамиды рассматриваются как препараты первого ряда для профилактики инфекционного эндокардита при выполнении различных стоматологических манипуляций.

При наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита достаточно высока вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими специфические ферменты –  $\beta$ -лактамазы, которые обуславливают гидролиз пенициллиновых антибиотиков. В этих случаях

целесообразно проведение курса лечения ингибиторзащищенными пенициллинами (амоксициллин/клавуланат) или оральными цефалоспоридами II поколения (цефуроксим аксетил), а при непереносимости  $\beta$ -лактамов антибиотиков – линкозамидами (табл. 2). Указанные антибиотики также рассматриваются как препараты второго ряда для случаев безуспешной пенициллинотерапии острого БГСА-тонзиллита (что чаще встречается при использовании феноксиметилпенициллина). Универсальной схемы, обеспечивающей 100% элиминацию БГСА из носоглотки, в мировой клинической практике не имеется.

Необходимо отметить, что применение тетрациклинов, сульфаниламидов, ко-тримоксазола и хлорамфеникола при БГСА-инфекции глотки в настоящее время не оправданно по причине высокой частоты резистентности и, следовательно, низких показателей эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пefлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) также не обоснованно по причине низкой природной противострептококковой активности этих препаратов. Фторхинолоны II поколения – так называемые «респираторные» (левофлоксацин, моксифлоксацин), несмотря на их высокую противострептококковую активность, не показаны для стандартного лечения БГСА-инфекций глотки из-за широкого спектра антимикробного действия (что может послужить побудительным моментом к формированию резистентности к этим препаратам со стороны других возбудителей инфекций), менее благоприятного (по срав-

нению с пенициллином) профиля нежелательных лекарственных реакций, а также более высокой стоимости.

### Реактивные артриты

Реактивные артриты (РеА) – это воспалительные негнойные заболевания суставов, развивающиеся в тесной хронологической связи (обычно не позднее чем через 2 мес.) с перенесенной кишечной или урогенитальной инфекцией. Согласно заключению международной экспертной комиссии [6], определенными триггерами постэнтероколитических или энтерогенных РеА (ЭРеА) признаны иерсинии, шигеллы, сальмонеллы и кампилобактер, урогенных РеА (УРеА) – *Chlamydia trachomatis*. В качестве возможных триггеров УРеА рассматриваются уреоплазмы и гонококки. РеА относятся к группе серонегативных спондилоартритов и, как правило (около 80%) ассоциируются с наличием антигена HLA-B 27.

На сегодняшний день большинством авторов признано целесообразным раннее назначение антибиотиков при остром РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией. Следует отметить, что санация организма больного УРеА от хламидийной инфекции представляет собой достаточно сложную задачу. Показано, что при УРеА практически у всех больных воспалительный процесс в урогенитальном тракте не ограничивается уретрой, а распространяется на его вышележащие отделы, что значительно затрудняет санацию этого очага. Данное обстоятельство в определенной степени может служить объяснением того, что





Таблица 3. Антибактериальная терапия урогенитального хламидиоза при РеА [7]

Препараты	Суточная доза (кратность)	Длительность, дни
Средства выбора		
Макролиды		
Азитромицин	1,0 г в 1-й день, затем 0,5 г (1)	29
Кларитромицин	1,0 г (2)	30
Спирамицин	9 млн. ЕД. (3)	28
Рокситромицин	0,3 г (2)	30
Эритромицин	2,0 г (4)	30
Тетрациклины		
Доксициклин	0,2 г (2)	30
Альтернативные средства		
Фторхинолоны		
Ципрофлоксацин	1500 мг (2)	28
Офлоксацин	400 мг (2)	28
Ломефлоксацин	400–800 мг (1–2)	28
Спарфлоксацин	400 мг в 1-й день, затем 200 мг (1)	28

7–10-дневные курсы антибиотикотерапии, применяемые для лечения неосложненного урогенитального хламидиоза, совершенно неэффективны при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией. Однако даже при адекватной длительной антимикробной терапии частота бактериологических неудач при РеА может достигать 40%, что, по всей видимости, связано с биологическими особенностями возбудителя.

Известно, что носители видо-вых признаков хламидий – элементарные тельца – метаболически не активны, существуют во внеклеточной среде и в ряде случаев могут неопределенно долгое время находиться в состоянии покоя. Более того, у пациентов с РеА, которые ранее уже лечились антибиотиками, возможно развитие персистирующей инфекции, когда изначально метаболически активные ретикулярные тельца, локализующиеся внутри клетки, останавливаются на определенном этапе развития и не превращаются в элементарные тельца. Эти промежуточные формы по сравнению с

обычными имеют меньшие размеры и не чувствительны к действию антибиотиков.

Для лечения урогенитального хламидиоза при РеА в качестве препаратов выбора рекомендуются антибиотики из групп макролидов или тетрациклинов (табл. 3), назначаемые в течение 28–30 дней. При непереносимости или неэффективности указанных препаратов применяют фторхинолоны.

Контрольные исследования на хламидиоз следует выполнять через 1, 2 и 3 мес. после окончания лечения. Контроль излеченности предпочтительно проводить методом выделения хламидий в культуре клеток. В случае невозможности проведения данного исследования рекомендуется использование 2-х методов диагностики хламидийной инфекции: иммунофлуоресцентного и метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использование серологических методов диагностики не рекомендуется, т.к. хламидийные антитела обнаруживаются не у всех больных текущим хламидиозом, а IgG-антитела могут сохраняться в крови доста-

точно долго после излечения от инфекции.

Как свидетельствует опыт, накопленный в НИИР РАМН, частота эрадикации *Chlamydia trachomatis* у больных РеА колеблется от 65 до 76%, что является весьма действенным стимулом к постоянному поиску новых схем и методов лечения данной инфекции у этих пациентов.

В целом, признавая необходимость длительного применения антибиотиков при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией, следует отметить, что единого мнения в отношении схем лечения в мировой литературе нет. Для решения этой проблемы необходимы широкомасштабные многоцентровые клинические исследования. Вопрос о влиянии антибиотиков на поражение суставов при УРеА остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения. Однако лечение хламидиоза является необходимым, т.к. эта инфекция относится к заболеваниям, передающимся половым путем. Необходимо также адекватное лечение половых

партнеров этих лиц. В то же время общепризнано, что назначение антибиотиков при ЭРеА является нерациональным, поскольку к моменту развития суставного синдрома возбудитель в большинстве случаев уже элиминируется из макроорганизма.

**Боррелиоз Лайма (иксодовые клещевые боррелиозы)**

В последние годы ревматологи проявляют неослабевающий интерес к боррелиозу Лайма (БЛ), поскольку при этой инфекции нередко встречается поражение

опорно-двигательного аппарата. Клинические проявления обусловлены наличием живого микроба в тканях, поэтому для купирования симптомов необходимо достаточно длительное антибактериальное воздействие. Возбудители БЛ чувствительны к широкому спектру

Таблица 4. Антибактериальная терапия БЛ [8]

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность (дни)
	взрослые	дети	
Ранняя стадия (локальная/диссеминированная)			
Препараты выбора			
Доксициклин	200 мг (2)	4 мг/кг (2)*	10–21
Амоксициллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	14–21**
Цефуроксим аксетил	1 г (2)	30 мг/кг (2)	14–21**
Альтернативные средства			
Кларитромицин***	1 г (2)	15 мг/кг (2)	14–21
Эритромицин***	2 г (4)	50 мг/кг (4)	14–21
Азитромицин***	0,5 г (1)	10 мг/кг (1)	7–10
Ранняя стадия – поражение ЦНС (менингит) или радикулопатии			
Препарат выбора			
Цефтриаксон****	2 г (1)	50–75 мг/кг (1)	10–28
Альтернативные средства			
Цефотаксим****	6 г (3)	150–200 мг/кг (3)	14–28
Пенициллин G	18–24 млн. Ед. (6)	200–400 тыс. Ед. (6)	14–28
При непереносимости β-лактамов			
Доксициклин*	200–400 мг (2)	4–8 мг/кг (2)	10–28
Поздняя стадия – Лайм-артрит			
Доксициклин*	200 мг (2)	4 мг/кг (2)*	28
Амоксициллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	28
Цефуроксим аксетил	1 г (2)	30 мг/кг (2)	28
Цефтриаксон****	2 г (1)	50–75 мг/кг (1)	14–28
Поздняя стадия – нейроборрелиоз			
Препарат выбора			
Цефтриаксон****	2 г (1)	50–75 мг/кг (1)	14–28
Альтернативные средства			
Цефотаксим****	6 г (3)	150–200 мг/кг (3)	14–28
Пенициллин G	18–24 млн. Ед. (6)	200–400 тыс. Ед. (6)	14–28

\* Не назначают детям до 8 лет, при беременности и кормлении грудью. \*\* Эффективность 10-дневных курсов не доказана. \*\*\* Не назначают при беременности и кормлении грудью. \*\*\*\* Вводят в/в или в/м.



антибактериальных препаратов (тетрациклины, пенициллины, цефалоспорины II–III генераций, макролиды) и в то же время устойчивы к аминогликозидам, фторхинолонам, сульфаниламидам. Вследствие неэффективности (или отсутствия доказательств эффективности) не рекомендуются к применению для любой стадии БЛ цефалоспорины I генерации, карбапенемы, ванкомицин, метронидазол, изониазид, рифампицин. Антибактериальные препараты назначаются как перорально, так и парентерально в разовых и курсовых дозах в зависимости от выраженности клинических проявлений и периода болезни. Доказано, что ранняя (т.е. назначенная по поводу клещевой мигрирующей эритемы) антибактериальная терапия снижает риск развития вторичной эритемы и поражения суставов и, таким образом, является важным фактором дальнейшего благоприятного течения БЛ. Выявлена высокая степень корреляции между лечением, начатым в первый месяц болезни, и выздоровлением. Таким образом, при БЛ прогноз четко коррелирует не только с оптимальной антибактериальной терапией, но и с ранними сроками ее начала. Применительно к ревматологии это означает, что своевременная адекватная терапия локальной кожной инфекции, по сути, является первичной профилактикой развития артрита и других системных осложнений. В таблице 4 представлены схемы антибактериальной терапии БЛ, разработанные экспертами Американского общества инфекционных болезней. Необходимо отметить, что лечение антибиотиками является обязательным во всех случаях БЛ независимо от давности и стадии заболевания.

При Лайм-артрите без сопутствующих неврологических симптомов лечение начинают с

доксицилина. Преимущества такого подхода – пероральный прием, меньшая частота побочных действий и более низкая стоимость препарата. При одновременном развитии Лайм-артрита и неврологических проявлений рекомендуют цефтриаксон. Альтернативные антибиотики – цефотаксим или пенициллин G. Повторный курс проводится не ранее чем через 3 мес., т.к. эффект антимикробной терапии наступает медленно. При персистенции или рецидивах артрита рекомендуется 4-недельный курс лечения пероральными препаратами или цефтриаксоном в течение 2–4 нед. Повторное лечение антимикробными средствами, начатое поздно, может быть малоэффективным. При его неэффективности добавляются нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды внутрисуставно, проводится артроскопическая синовэктомия.

Для лечения пациентов детского возраста на ранней стадии рекомендуется амоксициллин или цефуроксима аксетил. При поражении нервной системы и хроническом Лайм-артрите оптимальным является цефтриаксон. В качестве альтернативы возможно использование цефотаксима. Продолжительность лечения – 2–4 нед.

На фоне лечения антибиотиками примерно у 5–10% больных (обычно при использовании пенициллина или цефалоспоринов) может развиваться реакция Яриша-Герксгеймера. Она возникает, как правило, в 1-е сут. от начала лечения при остром и на 2–3 сут. при хроническом вариантах течения болезни. Основные проявления реакции: озноб, повышение температуры, головные и мышечные боли, усиление местных кожных реакций в области очагов эритемы (увеличение ее размеров, отека и болезненности), лейкоцитоз, а также

ухудшение общего самочувствия больного. Важно отличать эту реакцию от аллергической реакции на антибиотик. Реакция Яриша-Герксгеймера не рассматривается в качестве основания для отмены применяемого антибиотика, т.к. она не является результатом непереносимости препарата больными и обычно быстро купируется либо самостоятельно, либо в результате усиления дезинтоксикационной терапии.

При БЛ микробиологические критерии излеченности для практики недоступны. По этой причине исследования, посвященные изучению связи между чувствительностью микроорганизма к данному антибиотику *in vitro* и клиническим исходом, не проводились. Применяемые схемы лечения носят рекомендательный характер, их эффективность основывается только на клиническом опыте. На практике результаты лечения оценивают по динамике клинических симптомов. Эффективность терапии на ранней стадии БЛ оценивают через 6–12 мес., поскольку поздние проявления болезни могут развиваться в течение года после лечения мигрирующей эритемы.

По окончании курса антибактериальной терапии у ряда больных сохраняются плохое самочувствие, головные боли, снижение памяти, нарушение концентрации внимания, неопределенные мышечно-скелетные боли, признаки хронической усталости, вегетативной дисфункции и др. Эти симптомы, объединяемые термином «постлаймский» синдром, персистируют от 6 до 18 мес. и значительно снижают качество жизни пациента, перенесшего болезнь Лайма. Доказано, что назначение антибактериальной терапии больным с постлаймским синдромом к улучшению не приводит. ■

Список литературы можно найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», №7, 2014, стр. 554–557.



# Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

# Лозап плюс

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 19.09.2011 г. №534

## Торговое название

Лозап Плюс

## Лекарственная форма:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

## Состав

Одна таблетка содержит

**активные вещества:** лозартана калия 50 мг, гидрохлоротиазида 12,5 мг,

**вспомогательные вещества:** маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, повидон, магнезия стеарат, состав оболочки: гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, тальк, эмульсия симетикона SE4 (полидиметилсилоксан, метилцеллюлоза, кислота сорбиновая, вода очищенная), смесь для покрытия Опаспрэй желтый М-1-22801 (титана диоксид (E171)), спирт метилированный промышленный (I.M.S. 74 OP BP), гидроксипропилметилцеллюлоза 2910 5СР, хинолиновый желтый (E104) алюминиевый лак, понсо 4R алюминиевый лак (E124).

## Описание

Таблетки, продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с линией разлома с двух сторон

## Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТС C09DA01

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

#### Абсорбция

Лозартан

После приема внутрь, лозартан хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Системная биологическая доступность составляет около 33%. Максимальная концентрация лозартана в плазме крови достигается на протяжении 1 часа после введения, а его активного метаболита – через 3–4 часа. Прием пищи не вызывает клинически значимых изменений в профиле плазменной концентрации лозартана.

#### Гидрохлоротиазид

После приема внутрь 60–80% абсорбируется из ЖКТ. Время достижения максимальной концентрации в плазме – 1,5–3 часа.

#### Распределение

Лозартан

Более 99% лозартана и его активного метаболита связывается с протеинами плазмы, прежде всего, с альбуминами. Объем распределения лозартана составляет 34 литра.

#### Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид проходит через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком, но не проникает через гематоэнцефалический барьер.

#### Биотрансформация

Лозартан

Лозартан подвергается эффекту «первого прохождения» через печень. Около 14% оральной или внутривенной дозы лозартана превращается в активный метаболит путем карбоксилирования. Также образуются неактивные метаболиты, из которых два основных образуются путем гидроксилирования боковой бутиловой цепи и менее значимый метаболит – N-2 тетразол глюкуроид.

#### Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид не метаболизируется.

#### Элиминация

Лозартан

Плазменный клиренс лозартана составляет около 600 мл/мин., плазменный клиренс активного метаболита – около 50 мл/мин. Почечный клиренс лозартана составляет около 74 мл/мин., активного метаболита – 26 мл/мин. Фармакокинетики лозартана и его активного метаболита остаются линейными, в интервале оральной дозы лозартана калия до 200 мг.

После приема внутрь плазменная концентрация лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально, T<sub>1/2</sub> лозартана – около 2 часов, активного метаболита – 6–9 часов. При введении лозартана в дозе 100 мг 1 раз в день, ни лозартан, ни его активный метаболит не накапливаются в плазме.

Приблизительно 4% оральной дозы лозартана выделяется в неизменном виде с мочой, около 6% – в виде активного метаболита. После введения радиоактивно меченого 14 С лозартана 35% радиоактивности обнаруживается в моче, тогда как 28% радиоактивности связано с фекалиями.

#### Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид быстро элиминируется через почки. Установлено, что на протяжении, по меньшей мере, 24 часов после приема препарата, T<sub>1/2</sub> составляет 5,6–14,8 часов. Как минимум, 31% оральной дозы гидрохлоротиазида выделяется в неизменном виде.

#### Пациенты пожилого возраста

#### Лозартан – Гидрохлоротиазид

Плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита и абсорбция гидрохлоротиазида у пожилых пациентов с артериальной гипертензией достоверно отличаются от этих показателей у более молодых пациентов, страдающих артериальной гипертензией.

#### Нарушения функции печени

Лозартан

После приема внутрь у пациентов с умеренной и средней степенью тяжести цирроза печени, алкогольного происхождения, плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита были в 5 раз выше, чем у молодых мужчин-добровольцев.

Лозартан и его активный метаболит не удаляются посредством гемодиализа.

#### Фармакодинамика

Лозап Плюс – комбинированный препарат, содержащий лозартан калия и гидрохлоротиазид. Оказывает гипотензивный эффект, выраженный в большей степени, чем каждый компонент в отдельности. Лозап Плюс обладает диуретическим эффектом, входящий в его состав гидрохлоротиазид, повышает активность ренина в плазме, увеличивает секрецию альдостерона, уменьшает концентрацию калия в сыворотке и повышает уровень ангиотензина II.

Применение лозартана блокирует все физиологически важные эффекты ангиотензина II и (через подавление альдостерона) может уменьшить потерю калия, индуцированную диуретическим лечением. Лозартан обладает умеренным и транзитным урокозурическим эффектом. Гидрохлоротиазид, как было показано, может умеренно повышать концентрацию мочевой кислоты в крови, лозартан уменьшает гиперурикемию, индуцированную диуретиками.

Антигипертензивный эффект Лозап Плюс сохраняется на протяжении 24 часов. В клинических исследованиях, продолжительность, по меньшей мере, 1 год, антигипертензивный эффект был стабильным. Несмотря на достоверное снижение артериального давления (АД), прием Лозап Плюс не оказывал достоверного клинического влияния на частоту сердечных сокращений. В клинических исследованиях, продолжительностью свыше 12 недель, лечение комбинацией лозартан 50 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг приводило к снижению среднего диастолического кровяного АД на 13,2 мм. рт.ст., измеренного в положении сидя перед введением лекарства.

В сравнительном исследовании комбинации лозартан 50 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг с каптоприлом 50 мг/гидрохлоротиазид 25 мг у молодых (младше 65 лет) и пожилых (65 лет и старше) пациентов с артериальной гипертензией, антигипертензивный эффект был сходен в двух возрастных группах. В целом, лозартан 50 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг оказывал дозозависимое, статистически достоверное уменьшение частоты возникновения побочных реакций и частоты прекращения лечения из-за побочных реакций, по сравнению с комбинацией каптоприл 50 мг/гидрохлоротиазид 25 мг.

Исследования 131 пациента, страдающего выраженной гипертензией, показали пользу комбинации лозартан 50 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг, назначенную в качестве начальной терапии, равно, как и в комбинации с другими антигипертензивными агентами при 12-недельной терапии.

Комбинация лозартан 50 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг оказывала влияние на снижение АД у мужчин и женщин безотносительно к этнической принадлежности – у молодых (младше 65 лет) и пожилых (65 лет и старше) пациентов; препарат эффективен на всех стадиях гипертензии.

#### Лозартан

Лозартан является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (тип AT<sub>1</sub>). Ангиотензин II связывается с AT<sub>1</sub> рецепторами, находящимися в гладких мышцах сосудистой стенки, надпочечниках, почках и сердце и индуцирует некоторые важные биологические реакции, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток. Лозартан и его фармакологически активный метаболит угольной кислоты (E-3174) блокируют ин витро и ин vivo все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, безотносительно к его происхождению и пути синтеза.

Антигипертензивный эффект лозартана и уменьшение плазменной концентрации альдостерона сохраняется даже при возрастании уровня ангиотензина II, что указывает на эффективность блокады рецептора ангиотензина II.

Связывание лозартана с AT<sub>1</sub> рецептором является селективным, при этом отсутствуют связывание или блокада других рецепторов гормонов или ионных каналов, которые являются важными



в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Лозартан не подавляет АПФ (киназу II) – фермента, отвечающего за деградацию брадикинина в небелковые пептиды, в отличие от конверсии ангиотензина I в ангиотензин II. Таким образом, эффекты, не связанные с блокадой AT<sub>1</sub> рецептора, также как интенсификация эффектов, опосредованных брадикинином, или развитие отеков (1,7% у пациентов, принимавших лозартан и 1,9% у пациентов, принимавших плацебо) не относятся к лозартану.

Лозартан действует, блокируя реакции на ангиотензин I и ангиотензин II, без влияния на эффекты брадикинина, что соответствует специфичности действия лозартана. В противоположность этому, ингибиторы АПФ, блокируя реакцию на ангиотензин I и усиливая реакцию на брадикинин, не изменяют реакцию на ангиотензин II. Таким образом, фармакодинамические эффекты лозартана отличаются от таковых у ингибиторов АПФ.

В исследовании, проведенном специально для оценки частоты возникновения кашля у пациентов, лечившихся лозартаном, по сравнению с пациентами, лечившихся ингибиторами АПФ, частота возникновения кашля при лечении лозартаном или гидрохлоротиазидом была сходной, но существенно ниже, чем у пациентов, лечившихся ингибиторами АПФ. При анализе 16 двойных слепых исследований, в которых принимали участие 4313 пациентов, частота спонтанных сообщений о кашле от пациентов, лечившихся лозартаном (3,1%), была близка к таковой от пациентов, лечившихся плацебо (2,6%) и от пациентов, лечившихся гидрохлоротиазидом (4,1%), в то время как частота сообщений о кашле от пациентов, лечившихся ингибиторами АПФ, составила 8,8%.

У пациентов с артериальной гипертензией с протеинурией, но без сопутствующего сахарного диабета, введение лозартана калия приводило к существенному уменьшению протеинурии и выведения фракций альбумина и иммуноглобулина G. При лечении лозартаном сохраняется скорость клубочковой фильтрации и снижается фильтрационная фракция.

В целом, лозартан вызывает уменьшение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (обычно менее 0,4 мг/100 мл), сохраняющееся в течение долговременной терапии.

Лозартан не действует на автономные рефлексы и не воздействует постоянно на уровень норадреналина в плазме.

У больных с левожелудочковой недостаточностью, положительная гемодинамика и нейрогормональные эффекты индуцируются дозами 25 мг и 50 мг лозартана, этот эффект охарактеризован повышением сердечного индекса, снижением легочного капиллярного давления (заклинивающего давления), резистентности сосудистой системы среднего системного артериального давления и частоты сердечных сокращений, вследствие снижения циркулирующих уровней альдостерона и норадреналина. Частота возникновения гипотензии была вызываемой у пациентов с сердечной недостаточностью.

В клинических исследованиях, ежедневное введение лозартана 1 раз в день пациентам со слабо выраженной и умеренной эссенциальной гипертензией, приводило к статистически достоверному снижению систолического и диастолического артериального давления; в клинических исследованиях, продолжительностью до одного года, антигипертензивный эффект сохранялся. Измерения АД в период минимального (через 24 часа после введения), по отношению к максимальному эффекту (через 5–6 часов после введения), показало относительно медленное снижение АД на протяжении 24 часов. Антигипертензивный эффект соответствовал естественным дневным колебаниям АД. Снижение АД к концу действия дозы, составляло 70–80% от эффекта, развившегося через 5–6 часов после введения препарата. Прекращение приема лозартана пациентами не приводило к резкому подъему АД и не оказывало клинически значимого действия на частоту сердечных сокращений.

Введение 50–100 мг лозартана 1 раз в день дает достоверно более выраженный антигипертензивный эффект, чем 50–100 мг каптоприла, вводимого 1 раз в день. Антигипертензивный эффект 50 мг лозартана близок к таковому при введении 20 мг эналаприла 1 раз в день. Антигипертензивный эффект 50–100 мг лозартана 1 раз в день сравним с таковым при введении 50–100 мг атенолола 1 раз в день. Также антигипертензивный эффект 50–100 мг лозартана 1 раз в день эквивалентен введению 5–10 мг фелодипина, в таблетках пролонгированного действия у пожилых пациентов с артериальной гипертензией (65 лет и старше) после 12-недельного лечения.

Лозартан обладает одинаковой эффективностью у мужчин и женщин, молодых (младше 65 лет) и пожилых (65 лет и старше) пациентов с артериальной гипертензией. Хотя, антигипертензивный эффект лозартана, как и других лекарств, воздействующих на ренин-ангиотензиновую систему, одинаков для всех этниче-

ских групп, реакции чернокожих пациентов на монотерапию лозартаном, в среднем, слабее, чем у нечернокожих лиц. Эффект лозартана на снижение АД проявляет аддитивные свойства, при совместном введении с диуретиками тиазидного типа.

#### Гидрохлоротиазид

Точный механизм антигипертензивного действия тиазидов не известен. Как правило, тиазиды не изменяют нормальные показатели АД.

Гидрохлоротиазид является диуретиком и антигипертензивным средством. Он воздействует на механизмы реабсорбции электролитов в дистальных почечных канальцах. Гидрохлоротиазид увеличивает выведение натрия и хлорида в приблизительно одинаковых количествах. Натрийурез может сопровождаться существенной потерей калия и бикарбонатов.

После приема внутрь, диурез начинается через 2 часа, достигает пика, примерно через 4 часа и сохраняется на протяжении 6–12 часов.

### Показания к применению

- артериальная гипертензия

Препарат предназначен только для взрослых.

Данная фиксированная комбинация не должна применяться для начальной терапии артериальной гипертензии.

### Способ применения и дозы

Взрослые независимо от приема пищи.

Начальная и поддерживающая доза Лозап Плюс (лозартан 50 мг/ гидрохлоротиазид 12,5 мг) обычно составляет одну таблетку в день.

Для тех пациентов, у которых при этой дозировке не удается добиться адекватного контроля АД, доза препарата может быть увеличена до 2-х таблеток 1 раз в день. Максимальная доза составляет 2 таблетки 1 раз в день. Максимальный гипотензивный эффект достигается в течение 3-х недель после начала лечения. Нет необходимости в специальном подборе начальной дозы пациентам пожилого возраста.

Лечение Лозап Плюс не должно начинаться у пациентов, со сниженным ОЦК (например, пациенты, принимающие высокие дозы диуретических лекарств).

*Применение у детей:* безопасность и эффективность препарата у детей не установлены.

### Побочные действия

В контролируемых клинических испытаниях у пациентов с эссенциальной гипертензией, единственной побочной реакцией, связанной с приемом лекарства, было головокружение, которое возникало чаще, чем при назначении плацебо и возникало у 1% или более пациентов, получавших лечение лозартаном калия и гидрохлоротиазидом.

В контролируемых клинических испытаниях у пациентов с гипертензией и гипертрофией левого желудочка сердца, наиболее общими, лекарственно зависимыми побочными реакциями были: Часто

- головокружение, астенция/слабость

В постмаркетинговых исследованиях были зарегистрированы следующие побочные реакции (точно определить частоту их возникновения не представилось возможным):

#### Часто

- расстройства иммунной системы

- кашель

#### Редко

- анафилактические реакции, ангионевротический отек, включая отек гортани и голосовой щели, ведущие к обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка

- васкулит, включая пурпуру Шенлейн-Геноха

- тошнота, боль в животе, диспепсия, диарея

В контролируемых клинических испытаниях, у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией клинически важные изменения стандартных лабораторных показателей редко были связаны с введением лозартана калия/гидрохлоротиазида. Гиперкалиемия (сывороточный калий более 5,5 ммоль/л) возникала у 0,7% пациентов, но не приводила к необходимости отмены препарата. Повышение уровня АЛТ возникало редко, и обычно, возвращалось к норме после отмены препарата.

#### Лозартан

- нарушение функции печени

- анемия

#### Часто

- мигрень, головокружение

- кожная сыпь, крапивница

- дозозависимые ортостатические эффекты

#### Редко

- миалгия, боль в костях, мышечный спазм

#### Гидрохлоротиазид

- воспаление слюнных желез

- лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, пурпура

- анорексия, гипергликемия, глюкозурия, гиперурикемия, дисбаланс электролитов (включая гипонатриемию и гипокалиемию)

- беспокоейство, бессонница

- парестезия, головная боль

- транзитное помутнение зрения, ксантопсия (видение в желтом цвете)

- слуховые и вестибулярные расстройства: головокружение

- некротизирующий ангиит (васкулит, подкожный васкулит)

- нарушения со стороны дыхательной системы (включая пневмонию и отек легких)

- раздражение желудка, панкреатит, тошнота, рвота, спазмы, диарея, запор

- желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха)

- фотосенсибилизация, токсический эпидермальный некроз

- мышечные судороги

- нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, почечная недостаточность

- лихорадка, слабость

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к активным и вспомогательным компонентам препарата

- повышенная чувствительность к другим препаратам – производным сульфонамидов

- анурия

- беременность и период лактации

- детский и подростковый возраст до 18 лет

### Лекарственные взаимодействия

#### Лозартан

В клинико-фармакокинетических исследованиях клинически выраженного взаимодействия не было установлено для: гидрохлоротиазида, дигоксина, варфарина, циметидина, фенобарбитала (смотри ниже параграфы Гидрохлоротиазид, Алкоголь, Барбитураты, или Общие Анестетики), кетоконазола и эритромицина. Рифампицин и флуконазол уменьшают концентрации активного метаболита. Клинические последствия этих взаимодействий не были изучены. Как и другие лекарства, блокирующие ангиотензин II и его эффекты, совместное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, триамтерена, амилорида), добавок калия или калийсодержащих заменителей соли, приводит к повышению концентрации калия в сыворотке крови. Аналогично другим антигипертензивным лекарствам, антигипертензивный эффект лозартана может уменьшаться при совместном применении с нестероидным противовоспалительным препаратом – индометацином.

#### Гидрохлоротиазид

Следующие лекарственные средства могут проявлять взаимодействие с одновременно введенными тиазидами:

• Алкоголь, барбитураты или общие анестетики – могут усиливать существующую ортостатическую гипотензию.

• Антидиабетические препараты (оральные или инсулин) – может возникнуть необходимость в регулировке дозы антидиабетических препаратов.

• Другие антигипертензивные средства – могут дать дополнительный антигипертензивный эффект.

• Смолы хлестирамина и колестилола – ослабление абсорбции гидрохлоротиазида в присутствии ионообменной смолы. Однократная доза хлестирамина или колестилола способна связывать гидрохлоротиазид, и в результате, на 43–85% уменьшать абсорбцию в желудочно-кишечном тракте.

• Кортикостероиды, АКТТ – повышают дефицит электролитов, особенно, в условиях гипокалиемии.

• Прессорные амины (например, адреналин) – эффект прессорных аминов может уменьшаться, однако, не в такой степени, чтобы потребовалась их отмена.

• Недеполяризующие мышечные релаксанты (например, тубокурарин) – потенциальное повышение чувствительности к миорелаксантам.

• Литий-диуретические препараты снижают почечный клиренс лития, что ведет к повышению риска интоксикации литием. Совместное введение этих препаратов не рекомендуется.

• Нестероидные противовоспалительные препараты – у некоторых пациентов применение НПВП может уменьшить диуретический, натрийуретический и гипотензивные эффекты диуретиков.

• Соли кальция: тиазидные диуретики могут повышать концентрацию кальция в сыворотке, вследствие уменьшения его выведения. При необходимости назначения кальциевых добавок, следует постоянно контролировать сывороточную концентрацию кальция и, соответственно, регулировать дозу кальция.

#### Влияние на лабораторные показатели

Тиазиды могут влиять на результаты анализа функции паратиреоидных желез, вследствие их воздействия на метаболизм кальция.

### Собые указания

#### Лозартан – Гидрохлоротиазид

Возможно проявление гиперчувствительности в виде ангионевротического отека, функциональные расстройства печени и почек.

Лозап Плюс не рекомендуется пациентам с нарушением функции печени или с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина <=30 мл/мин).

#### Лозартан

##### Функциональные расстройства почек

Нарушение функции почек может возникать, как следствие подавления ренин-ангиотензиновой системы. Эти нарушения могут быть обратимыми после прекращения лечения.

Лозартан, как и другие препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, может повышать концентрацию мочевины и креатинина в сыворотке у пациентов с билатеральным стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки. Эти изменения нарушения функции почек могут быть обратимыми после прекращения приема препарата.

У пациентов, у которых функция почек может зависеть от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (у пациентов с низким почечным кровотоком, например, при выраженной застойной сердечной недостаточности), лечение ингибиторами АПФ сопровождалось олигурией и/или прогрессирующей азотемией и острой почечной недостаточностью (редко) и/или со-

стоянием с летальным исходом. Такие же случаи имели место и при лечении лозартаном.

#### Гидрохлоротиазид

Гипотензия и водно-солевой дисбаланс.

Как и при любой антигипертензивной терапии, у некоторых пациентов может возникнуть симптоматическая гипотензия. Гидрохлоротиазид может усилить нарушения со стороны водно-солевого баланса, например, симптомы гиповолемии, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомагниемии или гипокалиемии, которые могут развиться при сопутствующей диарее или рвоте. Каждый пациент, принимающий диуретики, нуждается в регулярном мониторинге концентраций электролитов в сыворотке крови, через соответствующие временные интервалы.

#### Метаболические и эндокринные эффекты

Лечение тиазидами может приводить к снижению толерантности к глюкозе и, следовательно, приводить к необходимости регулировки дозы антидиабетических лекарств, включая инсулин.

Тиазиды могут понижать элиминацию кальция с мочой, тем самым, повышая содержание кальция в сыворотке. Достоверная гиперкальциемия может быть признаком латентного повышения функции паращитовидных желез. Прием тиазидов должен быть прекращен перед проведением тестов на оценку функции паращитовидных желез.

Тиазидные диуретики могут повышать уровни холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

У некоторых пациентов, лечение тиазидами может приводить к внезапной гиперурикемии и/или подагре. Поскольку, лозартан уменьшает урикемию, комбинация гидрохлоротиазида с лозартаном уменьшает гиперурикемию, индуцированную диуретиками.

#### Разное

У пациентов, получающих лечение тиазидами, реакции гиперчувствительности, включая бронхиальную астму, могут возникнуть и при положительном, и при отрицательном аллергическом анамнезе. Известны случаи обострения или возникновения системной красной волчанки после введения тиазидов. Препарат содержит краситель Ронсеау 4R, который может вызывать аллергическую реакцию.

*Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Препарат может оказывать небольшое или умеренное влияние на деятельность, требующую повышенного внимания, координации движений и срочных действий, например, при вождении авто- и мотосредств, управлении механизмами, высотных работах и тд.

### Передозировка

*Лечение:* симптоматическое и адекватное.

Введение Лозап Плюс должно быть прекращено, и пациент должен находиться под пристальным наблюдением. Возможные терапевтические меры включают стимуляцию рвоты, промывание желудка, если препарат принят недавно, гидратационную терапию и восстановление электролитного баланса, лечение печеночной комы и гипотензии, применяя рутинные методы.

#### Лозартан

Имеются лишь ограниченные данные по передозировке лозартана у человека. Наиболее вероятными проявлениями передозировки являются гипотензия и тахикардия, однако, также может возникнуть брадикардия, вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции. При возникновении симптоматической гипотензии следует начинать адекватную терапию.

Лозартан и его активный метаболит не удаляются посредством гемодиализа.

#### Гидрохлоротиазид

Наиболее распространённые субъективные и объективные симптомы были вызваны дефицитом электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратацией, вызванными избыточным диурезом. При введении дигоксина, гипокалиемия может усилить имеющуюся сердечную аритмию. Повышение выведения гидрохлоротиазида посредством диализа не доказано.

### Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 и 9 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

### Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

### Срок хранения

3 года

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

### Производитель

Зентива к.с., Прага, Чешская Республика.

### Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Зентива к.с., Прага, Чешская Республика.

*Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)*

ТОО «Санofi-Авентис Казахстан», Казахстан  
050016 г. Алматы, ул. Кунсаева 21Б

телефон: 8-727-244-50-96  
факс: 8-727-258-25-96

e-mail: info@zentiva.kz



## Дефицит витамина D повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний

В исследовании ученых из Университета Турку приняли участие 2148 человек. В начале исследования участникам было от 3 до 18 лет. Специалисты проанализировали данные добровольцев. Затем исследователи вновь встретились с участниками, когда тем исполнилось 30-45 лет, пишет Zee News.

Оказалось, низкий уровень витамина D в детстве приводил к развитию субклинического атеросклероза в зрелом возрасте (25 лет спустя). Субклинический атеросклероз – скрытая форма хронического заболевания артерий. Атеросклероз значительно повышает риск других сердечно-сосудистых заболеваний.

Ученые заметили взаимосвязь между низкими уровнями витамина D и увеличением толщины внутренней оболочки сонной артерии, являющимся маркером атеросклероза. Результаты не зависели от других факторов риска развития сердечно-сосу-

дистых заболеваний, таких как уровень липидов в сыворотке крови, артериальное давление, курение, диета, физическая активность, ожирение и социально-экономический статус.

Источник: Meddaily.ru



## Хроническая бессонница повышает риск развития гипертонии

Бессонница – самое распространенное расстройство сна во всем мире. От одной четверти до одной трети населения Земли жалуется на трудности с засыпанием. Около 10% из этих людей страдают от хронической бессонницы и в связи с ней обращаются за медицинской помощью. Новое исследование, проведенное учеными из Больницы Западного Китая и Университета Пенсильвании, показало: у людей, которым требуется больше 14 минут, чтобы заснуть, сильно повышен риск гипертонии, рассказывает Psych Central.



Исследователи изучали бессонницу, которая связана с перевозбуждением нервной системы. Людям, страдающим от такой формы бессонницы, сложно расслабиться и заснуть, так как они весь день находятся в напряжении. В исследовании приняли участие 219 человек с хронической бессонницей. Больше 60% участников были женщинами. Средний возраст добровольцев составлял около 40 лет. Под хронической бессонницей ученые понимали проблемы со сном, длившиеся более 6 месяцев.

Участники провели одну ночь в лаборатории сна, а на следующий день прошли тест, предназначенный для диагностики расстройств сна. В лаборатории добровольцам дали возможность поспать в течение 20 минут в девять и в одиннадцать утра, а потом в час и в три часа ночи. Половине участников потребовалось 14 минут или меньше, чтобы заснуть, а половине – больше 14 минут. Считалось, что те, кто не мог заснуть больше 14 минут, страдали от бессонницы, связанной с перевозбуждением нервной системы.

Специалисты узнали, страдали ли участники от гипертонии, и измерили их кровяное давление. Исследователи учли такие факторы, как ожирение, апноэ сна, диабет, курение, злоупотребление алкоголем и кофеином. У людей, страдавших от бессонницы, которые не могли заснуть больше 14 минут, риск гипертонии оказался повышен на 300%. У тех, кто не мог заснуть больше 17 минут, риск был повышен на 400%.

Источник: Meddaily.ru



# ЖИЗНЬ ДОКАЗЫВАЕТ



\*OKC – острый коронарный синдром

## • ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

Ко-плавикс®, Международное непатентованное название Нет. Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75/100 мг. Состав: одна таблетка содержит: Активные вещества: клопидогреля гидросульфат форма II 97,875 мг (эквивалентно клопидогрелю основанию - 75 мг), Кислота ацетилсалициловая, гранулированная с крахмалом 111, 111 мг (эквивалентно кислоте ацетилсалициловой - 100 мг).

## • ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика атеротромботических событий у взрослых больных, уже применяющих и клопидогрель, и ацетилсалициловую кислоту (АСК). Ко-плавикс® является комбинированным лекарственным препаратом с постоянными дозами входящих в него действующих веществ для продолжения терапии: 1) острый коронарный синдром без повышения сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q); включая больных, которым проводится установка стента вслед за чрескожным вмешательством на коронарных сосудах; 2) острый инфаркт миокарда с повышением сегмента ST у больных, находящихся на медикаментозном лечении и имеющих возможность для проведения тромболитической терапии.

## • СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Взрослые и пожилые больные: Ко-плавикс® следует принимать в виде однократной суточной дозы 75 мг/100 мг. Ко-плавикс® используется после начальной терапии клопидогреля и АСК, принимавшихся по отдельности. Для больных с острым коронарным синдромом без повышения сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q): Оптимальная продолжительность лечения официально не установлена. Данные клинического исследования свидетельствуют в пользу использования его до 12 месяцев. Для больных с острым инфарктом миокарда, сопровождающе-

гося повышением сегмента ST: После появления симптомов терапию следует начинать как можно раньше и продолжать в течение не менее четырех недель. Педиатрическая популяция: Безопасность и эффективность Ко-плавикса у детей и подростков младше 18 лет ещё не установлены. Этой популяции не рекомендуется принимать Ко-плавикс®, Ко-плавикс® можно принимать в независимости от приема пищи.

## • ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Гематома, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, диарея, боли в животе, диспепсия, кровоизлияние в кожу и подкожные ткани (кровоподтеки), кровотечение из места прокола, тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия, внутричерепное кровотечение, головная боль, парестезия, головокружение, внутриглазное кровоизлияние (конъюнктивальное, окулярное, ретиальное), язва желудка и 12-перстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм, сыпь, зуд, пурпура, гематурия, удлинение времени кровотечения, снижение числа нейтрофилов, снижение числа тромбоцитов и др.

## • ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ; повышенная чувствительность к нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС) и синдром астмы, ринита и носовые полипы; тяжёлая печеночная недостаточность; острое патологическое кровотечение, например, из пептической язвы или при внутричерепном кровоизлиянии; тяжёлая почечная недостаточность; третий триместр беременности и период лактации (см. «Особые указания»).

## • ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Совместное применение Ко-плавикса с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, так как оно может усилить

## Ко-плавикс®

кровотечение; следует применять с осторожностью: ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

## • ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В связи с риском кровотечения и гематологических нежелательных реакций во время лечения при появлении клинических симптомов, указывающих на кровотечение, необходимо безотлагательно сделать анализ картины крови и /или другие соответствующие анализы. Ко-плавикс® как антиагрегантный препарат, состоящий из двух агентов, следует применять с осторожностью у больных, подверженных риску усиленного кровотечения после травмы, хирургической операции или при других патологических состояниях, а также у больных, которым проводится лечение НПВС (включая ингибиторы ЦОГ-2), гепарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa или тромболитиками. Если больному нужно временно прекратить антиагрегантную терапию, приём Ко-плавикса следует прекращать за 7 дней до операции. Ко-плавикс® не следует применять в первые два триместра беременности, если клиническое состояние женщины не требует лечения клопидогрелем/АСК.

## • УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

## • ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Санофи Винтроп Индустрия, Франция для Санофи Фарма Бристол-Майерс Сквибб эНСи, Франция. Адрес: 1 rue de la Vierge, Ambares et Lagrave, F-33565 Carbon Blanc Cedex, France.

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**

## Йога полезна для работы сердца

Врачи пришли к выводу о том, что занятия йогой являются такими же полезными для сердца, как езда на велосипеде и прогулки в быстром темпе.

По мнению исследователей, йогу стоит прежде всего предлагать в качестве потенциально эффективного средства для снижения риска сердечно-сосудистых недугов.

В ходе исследования, ученые из Университета имени Эразма Роттердамского и Гарвардской школы общественного здоровья рассмотрели результаты 37 клинических исследований, в которых приняло участие почти 3 тысячи человек.

Результаты 35 из 37 проведенных исследований стали свидетельством того, что йога действительно имеет положительное влияние на сердце.

Кроме улучшения работы сердца, врачи заметили и другие положительные тенденции в состоянии здоровья испытуемых: у участников из той группы, что стала заниматься йогой были заметны изменения индекса массы тела, систолического кровяного давления и уровня «плохого» холестерина, в то время как уровень «хорошего» холестерина у пациентов, наоборот, вырос.

*Источник: MIGnews.com*



## Ученые обнаружили механизм мерцательной аритмии

Канадские ученые обнаружили, как биологический механизм кальциевых волн вызывает специфический вид мерцательной аритмии, способный привести к внезапной смерти. Результаты новейшего исследования были опубликованы в журнале Nature Medicine. Аритмия – патологическое отклонение от нормальной частоты сердечных сокращений. Хотя большинство аритмий достаточно безвредны, некоторые все же являются серьезными и даже могут угрожать жизни. Причины возникновения аритмии могут быть самыми различными – в зависимости от вида аритмии, хотя можно назвать и ряд причин, характерных для всех видов – это, к примеру, курение, злоупотребление алкоголем, сильные физические нагрузки и постоянные стрессы.



Специалисты из Университета Калгари предположили, что одним из факторов развития аритмий является перенасыщение сердца кальцием, что нарушает тщательно контролируемую электрическую активность, отвечающую за сокращения сердечной мышцы.

Ученые изучали процесс высвобождения кальциевых ионов из клеточных запасов для регулирования электрической активности, связанной с сердечным ритмом.

«Кальций играет важную роль в регуляции фаз сокращения и расслабления сердечного цикла. В настоящее время хорошо изучены токи ионов кальция, которые связывают сокращение и волну возбуждения (сопряжение возбуждение-сокращение)», - объясняет доктор Уэйн Чен (Wein Chen), ведущий специалист. «В своей работе мы анализировали риаудиновый рецептор, являющийся ключевым механизмом высвобождения ионов кальция».

В ходе анализа ученые использовали генетически модифицированных мышей. Как выяснилось, специфические кальциевые ворота в риаудиновом рецепторе являются ответственными за генерацию кальциевых волн, вызывающих аритмию.

Как правило, лечение аритмии начинается с назначения антиаритмических препаратов. В некоторых случаях это позволяет значительно снизить проявления аритмии.

*По материалам Medical News Today*

*Подготовил Юрий Шустов*

*Источник: Medlinks.ru*



## Антибиотики увеличивают риск смерти от остановки сердца

Антибиотики увеличивают риск сердечной смерти, установили ученые. Результаты новейшего исследования были опубликованы в журнале BMJ.

Ученые из Института в Копенгагене выяснили, что распространенные антибиотики, в частности кларитромицин, связаны с повышенным риском внезапной остановки сердца. Кларитромицин принадлежит к классу макролидных антибиотиков, его применяют для лечения ряда бактериальных инфекций, включая пневмонию, бронхит, отит, инфекционные заболевания кожи и горла. Также этот антибиотик применяется в комплексном лечении язвы желудка (антихеликобактерная терапия).

«Макролидные антибиотики повышают длительность электрической активности сердца, известной как QT-интервал, что может вести к развитию патологического сердечного ритма», - отмечает доктор Андерс Хвиид (Anders Hviid), ведущий автор работы. «Известно, что аритмия признана фактором риска относительно инсульта и внезапной остановки сердца».

В своей работе ученые хотели оценить, как кларитромицин и рокситромицин (другой макролидный антибиотик) влияют на риск сердечной смерти.

Специалисты проанализировали данные более пяти миллионов взрослых датчан в возрасте от 40 до

74 лет за период с 1997 по 2011 год. Все участники в течение семи дней принимали антибиотики кларитромицин, рокситромицин и пенициллин IV (который не имеет связи с развитием кардиоаблаций). Эксперты исключили испытуемых с тяжелыми заболеваниями, при которых возможна остановка сердца.

За время исследования было зарегистрировано 285 внезапных сердечных смертей, из них 32 произошли при использовании рокситромицина, 18 – при использовании кларитромицина.

В своей работе ученые учитывали и такие факторы риска, как возраст и пол, риск смерти в начале и конце исследования, а также применение других препаратов.

В результате было установлено, что продолжительный прием кларитромицина повышал риск остановки сердца на 76% по сравнению с использованием пенициллина IV. Более того, риск сердечной смерти при использовании кларитромицина у женщин оказался выше, чем у мужчин.

Однако ученые подчеркивают, что абсолютный риск внезапной сердечной смерти при лечении кларитромицином очень мал, поэтому врачи не должны изменять схемы лечения своих пациентов. В подавляющем большинстве случаев польза от приема этого антибиотика перевешивает незначительный риск.

*По материалам Medical News Today*

*Подготовил Владислав Воротников*

*Источник: Medlinks.ru*

## Апельсиновый сок повышает риск возникновения подагры

Всего два стакана апельсинового сока в день в 2,4 раза увеличивают шансы женщин получить подагру. К такому выводу ученые из Университета Бостона, изучив пищевые привычки 80000 представительниц слабого пола старше 22 лет. При этом один стакан сока, как пишет The Daily Mail, увеличивает риск на 41%.

Эксперты считают: заболевание вызывает высокий уровень содержания фруктозы в соке и безалкогольных напитках, что приводит к накоплению мочевой кислоты в суставах и появлению болезненных отеков. Подагра также часто связана с диетой, которая включает в себя слишком много алкоголя или красного мяса.

В Великобритании от подагры, являющейся формой артрита, страдают 1,5% граждан. При этом число болеющих женщин за последние 20 лет удвоилось. В прошлом году группа ученых обнаружила, что подагрой страдают 3,5% женщин в возрасте от 60 до 69 лет, 4,6% в возрасте от 70 до 79 лет, и 5,6% тех, кому за 80.

*Источник: Medicine.newsru.com*







# VIII Международный региональный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан»

## 20 мая 2015 г.

### г. Актобе

Место проведения: Западно-Казахстанский  
государственный медицинский университет  
им. М.Оспанова, ул. Маресьева, 68

Организаторы:



Генеральный спонсор:





## МАГНЕ В<sub>6</sub> 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, переходящая 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](http://www.sanofi.kz)

ТОО «Санofi-евентис Казахстан»  
050013 г. Алматы, ул. Фурманова, 187 Б  
Тел: 8 (727) 244 50 96  
Факс: 8 (727) 258 25 98

PK-PC-5-№004275 от 22.07.2011

Разрешение НКЗ07VBV0000056 от 26.02.2014

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



# Нитресан

нитрендипин



**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ПРЕПАРАТ, ДЛЯ  
ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ  
ГИПЕРТЕНЗИИ**



**ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ:  
ЗАЩИТА ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ**

**PRO.MED.CS**  
Praha a.s.

Производитель:  
ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская Республика  
За дополнительной информацией обращаться по адресу:  
ТОО «PRO.MED.CS» г. Алматы, пр. Достык 132, оф. 9,  
тел. 8(727)260-89-36, факс 8(727)260-89-36  
Email: marketing@promed.cs  
[www.promed.cz.ru](http://www.promed.cz.ru)