

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

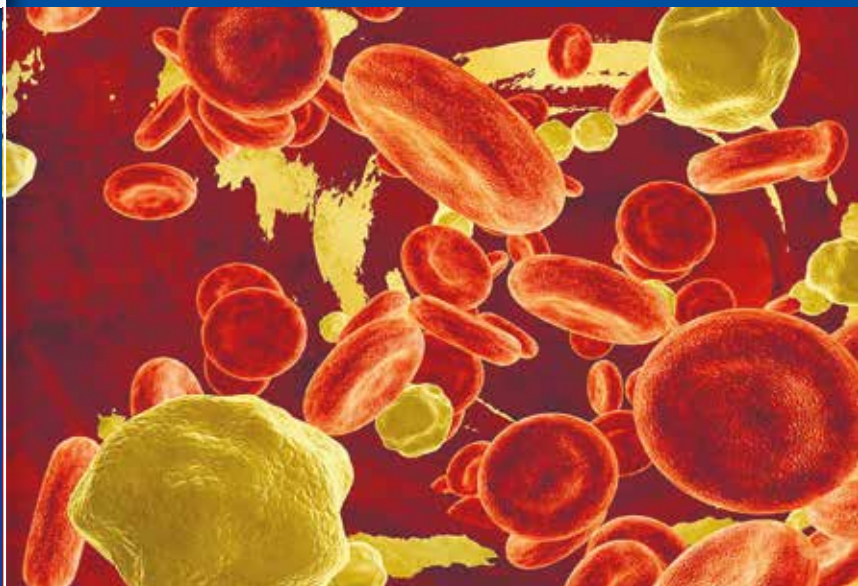
**Здоровье народа –
залог успешного развития
Казахстана**

**Американские
рекомендации
АСС/АНА по контролю
дислипидемии**

**Европейские методические
рекомендации по лечению
стабильной ишемической
болезни сердца**

**Новые подходы
к ведению больных
остеоартрозом в реальной
клинической практике**

**Современные аспекты
фармакотерапии
артериальной гипертензии**



№10 (56), 2015

**Кардиология
Ревматология**

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Римекор МВ

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 26 июля 2013 г. № 673

Торговое название

Римекор МВ

Международное непатентованное название

Триметазидин

Лекарственная форма

Таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой, 35 мг

Состав

Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой содержит

активное вещество – триметазидина дигидрохлорид (в пересчете на 100 % вещества) – 35 мг, **вспомогательные вещества:**

ядро: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, воск горный гликолиевый (воск монтановый), сополимер метилметакрилата, триметиламмониоэтилметакрилата хлорида и этилакрилата (1 : 2 : 0,1) (Eudragit RS PO), магния стеарат
оболочка: Опадрай II розовый (Opadry II Pink): железа оксид красный (E 172), полиэтиленгликоль, железа оксид желтый (E 172), спирт поливиниловый, тальк, титана диоксид (E 171), железа оксид черный (E 172)

Описание

Таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью. На поперечном разрезе видны два слоя.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний сердца. Прочие кардиотонические препараты. Триметазидин. Код АТХ 01ЕВ15

Фармакологические свойства

Фармакокинетика После приема препарата внутрь триметазидин быстро и практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Прием пищи не влияет на фармакокинетические свойства препарата. Биодоступность составляет 90%. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови – 3-5 часов. В течение суток концентрация в плазме крови остается на уровне, превышающем 75% концентрации, определяемой через 11 часов после приема одной таблетки препарата. Равновесная концентрация в плазме крови достигается примерно через 60 часов от начала лечения. Объем распределения составляет 4,8 л/кг, связь с белками плазмы крови 16%. Легко проникает через гематические барьеры. Выводится в неизменном виде, преимущественно почками (около 60%). Период полувыведения – около 7 часов, у пациентов старше 65 лет – около 12 часов. Почечный клиренс триметазидина прямо коррелирует с клиренсом креатинина (КК), печеночный клиренс снижается с возрастом.

Фармакодинамика Римекор МВ оказывает антигипоксическое действие. Нормализует энергетический метаболизм клеток, подвигших гипоксии или ишемии. Непосредственно влияя на кардиомиоциты и нейроны головного мозга, оптимизирует их метаболизм и функцию. Цитопротекторный эффект обусловлен повышением энергетического потенциала, активацией окислительного декарбосилирования и рационализацией потребления кислорода (усиление аэробного гликолиза и замедление окисления жирных кислот за счет селективного ингибирования длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы).

Триметазидин поддерживает сократимость миокарда, предотвращает снижение внутриклеточного содержания аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и креатинфосфата. В условиях ацидоза нормализует функционирование ионных каналов мембран, препятствует накоплению ионов кальция и натрия

в кардиомиоцитах, нормализует внутриклеточную концентрацию ионов калия.

Уменьшает внутриклеточный ацидоз и повышенное содержание фосфатов, обусловленное ишемией миокарда и реперфузией. Препятствует повреждающему действию свободных радикалов, сохраняет целостность клеточных мембран, предотвращает активацию нейтрофилов в зоне ишемии, увеличивает продолжительность электрического потенциала, уменьшает выход креатинфосфокиназы из клеток и выраженность ишемических повреждений миокарда. При стенокардии сокращает частоту приступов, уменьшает потребность в приеме нитратов, через 2 недели лечения повышает толерантность к физической нагрузке, снижаются резкие колебания артериального давления. Улучшает кровообращение и шум в ушах ишемической этиологии. При сосудистой патологии глаз восстанавливает функциональную активность сетчатки глаза.

Показания к применению

Взрослым в качестве дополнительной терапии для симптоматического лечения больных со стабильной стенокардией, которая недостаточно контролируется или при непереносимости антиангинальных препаратов первой линии

Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды.

Римекор МВ применяют по 1 таблетке 2 раза в сутки (утром и вечером). При пропуске одного приема, не следует удваивать дозу препарата при втором приеме. Разовая доза составляет 35 мг, суточная – 70 мг. Курс лечения определяется врачом.

Побочные действия

Часто ($\geq 1/100 \leq 1/10$):

- боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота
- головокружение, головная боль, астения
- кожная сыпь, зуд, крапивница

Редко ($\geq 1/10000 \leq 1/1000$):

- расстройства сна (бессонница, сонливость)
- сердцебиение, экстрасистолия, тахикардия
- артериальная гипотензия
- ортостатическая гипотензия, которая может быть связана с недомоганием, головокружением или падением пациента, особенно у лиц, получающих антигипертензивные препараты
- «приливы» крови к коже лица

Очень редко ($< 1/10000$, в том числе отдельные сообщения):

- симптомы паркинсонизма (тремор, ригидность мышц, акинезия, повышенный мышечный тонус), неустойчивая походка, синдром беспокойных ног, другие двигательные расстройства, обычно обратимые после отмены препарата
- запор
- острый генерализованный экзантематозный пустулез, отёк Квинке
- агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура
- гепатит

Противопоказания

- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 15 мл/мин)
- выраженные нарушения функции печени
- болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром беспокойных ног и другие двигательные расстройства
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Данных о взаимодействии с другими препаратами нет.

Особые указания

Триметазидин может вызвать и ухудшить симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышенный мышечный тонус), которые должны регулярно контролироваться, особенно у пожилых пациентов. В сомнительных случаях, пациенты должны быть

направлены к неврологу для соответствующих исследований.

При появлении двигательных расстройств, таких как, паркинсонизм, синдром беспокойных ног, тремор, неустойчивая походка, необходимо отменить прием препарата.

Эти случаи имеют низкую частоту и, как правило, обратимы после прекращения приема препарата. У большинства пациентов восстановление происходит в течение 4 месяцев после отмены триметазидина.

Если симптомы паркинсонизма сохраняются более 4 месяцев после прекращения приема препарата необходимо обратиться к неврологу.

Может произойти падение пациента, связанное с неустойчивостью походки или гипотензией, в частности, у пациентов, принимающих антигипертензивные препараты.

Следует соблюдать осторожность при приеме препарата пациентам, у которых увеличено время выведения триметазидина из организма:

- умеренные нарушения функции почек;
- пациенты пожилого возраста старше 75 лет.

Римекор МВ не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда, а также при подготовке к госпитализации или в первые ее дни!!!

В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение.

Период лактации

При необходимости применения препарата Римекор МВ в период лактации необходимо прервать грудное вскармливание.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или потенциально опасными механизмами, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка

Данные о случаях передозировки ограничены.

Лечение: симптоматическое.

Форма выпуска и упаковка

По 20 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре от 15 °С до 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

ООО «ФАРМА СТАРТ», Украина
03124, г. Киев, бул. И. Лепсе, 8
тел.: (380-44) 404-85-05
факс: (380-44) 404-79-03

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения
ОАО «Нижфарм», Российская Федерация

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

Представительство ОАО «Нижфарм»

050043, Республика Казахстан,

г. Алматы, мкр. Хан-Танги, 55б

тел.: (727) 398-64-91, 398-64-92, 3

98-64-93, 243-45-03, 243-45-04

факс: (727) 398-64-95 e-mail: almaty@stada.kz

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 10 (56), 2015

Кардиология. Ревматология

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

Выпускающий редактор:
Карманова Нұртолкын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, пр. Достык, 97Б
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

Уважаемые коллеги!



Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной летальных исходов во всем мире. Очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» посвящен проблемам кардиологии. Эти вопросы обсуждались на прошедших в стране знаковых мероприятиях. На IV Съезде терапевтов и VII Конгрессе кардиологов Республики Казахстан были рассмотрены вопросы организации терапевтической и кардиологической службы, новые медицинские технологии в диагностике, лечении и профилактике терапевтических, основных сердечно-сосудистых заболеваний, оказания лечебно-диагно-

стической помощи на уровне первичной медико-социальной помощи, проблемы реабилитации и профилактики основных кардиологических и терапевтических заболеваний, инновации в лабораторной и функциональной диагностике.

Одним из масштабных событий уходящего года стало проведение II Международного регионального конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан», где помимо прочего обсуждались вопросы профилактики и фармакотерапии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Было отмечено, что с наступлением нового века наблюдается смена парадигмы в подходах к лечению артериальной гипертензии и ИБС. В числе проблем полипрагмазия и лекарственные взаимодействия при лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В журнале практикующие врачи найдут много ценной информации, касающейся терапии различных заболеваний сердца.

Уважаемые коллеги! Приглашаем вас принять участие

**в VIII Международном конгрессе
«Человек и Лекарство – Казахстан»
28-29 октября 2015**

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

30 октября 2015

Шымкент (Областной театр оперы и балета)

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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

СОДЕРЖАНИЕ

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Здоровье народа – залог успешного развития Казахстана	6
В Актобе и Караганде состоялся II Международный региональный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан»	11
Тромбоэмболические осложнения при фибрилляции предсердий: фокус на ривароксабан.....	14

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Новый вектор в лечении дислипидемий: доза статина, а не целевой уровень холестерина ЛНП. (Рекомендации АСС/АНА 2013 по снижению холестерина крови для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у взрослых). <i>Карпов Ю.А., Сергиенко И.В., Ежов М.В.</i>	19
Американские рекомендации АСС/АНА 2013 по контролю дислипидемии: что нового и полезного они содержат для практического врача? (Лекция). <i>Сусеков А.В., Лугинова З.Г.</i>	23

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания: патофизиология и лечение в условиях первичного звена здравоохранения. <i>Шилов А.М., Осия А.О.</i>	28
Оптимизация терапии статинами: возможности и перспективы. <i>Супрун Э.В.</i>	36

ОБЗОРЫ

Нефропротекция у пациентов с артериальной гипертензией – возможности полнодозовых фиксированных комбинаций. <i>Чукаева И.И., Спирыкина Я.Г., Грибанов В.П.</i>	42
Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия при лечении коморбидных больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике. <i>Сизова Ж.М., Ших Е.В., Байчоров И.Х., Дорофеева М.Н.</i>	47
Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. <i>Яковенко Э.П., Краснолобова Л.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Богомолова Е.А., Павлова Ю.Ю., Прянишникова А.С.</i>	54
Дабигатрана этексилат при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной практике и перспективы его применения для профилактики инсульта. <i>Фонякин А.В.</i>	61

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Новые Европейские методические рекомендации 2013 г. по лечению стабильной ишемической болезни сердца. <i>Лупанов В.П.</i>	68
Новые возможности в лечении ИБС на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума. <i>Фомин И.В.</i>	78

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Фармакоэкономический анализ применения телмисартана/амлодипина (Твинста®) у пациентов с артериальной гипертонией 1 и 2 степени при неэффективности монотерапии амлодипином. <i>Колбин А.С., Курылев А.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е.</i>	84
---	----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай. Инфаркт миокарда у беременной. <i>Кочергина А.М., Кочергин Н.А., Тавлуева Е.В., Барбараиш О.Л.</i>	91
Ишемическая болезнь сердца или маска? <i>Эбзеева Е.Ю.</i>	96
Случай клинического наблюдения за пациентом с некомпактным миокардом левого желудочка. <i>Сафина А.И., Салахутдинова Л.М., Гильманов А.А.</i>	98

КЛУБ КАРДИОЛОГОВ: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Современная рациональная комбинированная терапия в лечении пациентов с артериальной гипертензией. <i>Максимов М.Л.</i>	102
Индапамид в лечении артериальной гипертензии – взгляд с позиций доказательной медицины. <i>Соколова Л.Ю.</i>	107

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Диагностическая и лечебная тактика при стабильной стенокардии. <i>Кириченко А.А., Миронова Е.В., Гришин Г.П., Иванов С.В., Старокожева А.Я.</i>	113
Современные аспекты фармакотерапии артериальной гипертензии. <i>Глезер М.Г.</i>	117
Опыт применения Милдроната® в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. <i>Михно М.М., Сукало Е.А., Пристром А.М.</i>	122

КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ: АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Новые подходы к ведению больных остеоартрозом в реальной клинической практике. <i>Алексеева Л.И.</i>	130
--	-----

НОВОСТИ	136
----------------------	-----

Здоровье народа – залог успешного развития Казахстана

Именно под таким девизом «Здоровье народа – залог успешного развития Казахстана» в июне в Алматы состоялся IV Съезд терапевтов и VII Конгресс кардиологов Республики Казахстан, где были обсуждены вопросы организации терапевтической и кардиологической службы, новые медицинские технологии в диагностике, лечении и профилактике терапевтических, основных сердечно-сосудистых заболеваний, оказания лечебно-диагностической помощи на уровне первичной медико-социальной помощи, проблемы реабилитации и профилактики основных кардиологических и терапевтических заболеваний, инновации в лабораторной и функциональной диагностике.

В работе форума приняли участие президент Ассоциации кардиологов Тюркского мира Омер Козан, экс-Президент Ассоциации по сердечной недостаточности Стефан Анкер, Президент института фундаментальных медицинских исследований Роланд Асмар, вице-директор Центра сердечно-сосудистых исследований «Шаритэ» Вера Регитс-Загрожек, Президент Ассоциации Аритмологов Украины Сычѳв О.С., а также ведущие ученые из Италии, Англии, Франции, Германии, Японии, Австрии, Португалии, Сербии, Словакии, Румынии, Болгарии, Литвы, России, Белоруссии, Украины, Кыргызстана, Узбекистана, руководители здравоохранения всех регионов Республики Казахстан, главные специалисты, кардиологи, терапевты.

Организаторами мероприятия выступили: Министерство здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (МЗ СР РК), Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗ СР РК», Ассоциация терапевтов Республики Казахстан, Ассоциация кардиологов Республики Казахстан.



В приветственном обращении министра здравоохранения и социального развития РК Т.К. Дуйсеновой к участникам форума сказано, что «государством уделяется большое внимание профилактическому направлению и здоровому образу жизни, развитию научных направлений, обеспечивающих целостный подход к сохранению и укреплению здоровья населения. В рамках выполнения задач Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» отмечается положительная динамика снижения смертности от болезней системы кровообращения, внедряются новейшие методы диагностики и лечения патологии внутренней медицины и ССЗ, развивается интервенционная кардиология, увеличивается количество сложнейших хирургических вмешательств, проводимых казахстанскими кардиохирургами».

Президент Ассоциации кардиологов РК, директор НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК профессор С.Ф. Беркинбаев, приветствуя участников форума, подчеркнул: «Разработка долгосрочной стратегии развития терапевтической

службы страны, инициированная МЗ СР и сформулированная при активном участии НИИКиВБ, является свидетельством формирования на национальном уровне мультидисциплинарного подхода к профилактике, ведению, лечению и реабилитации при основных терапевтических патологиях, с учетом важности первичного звена здравоохранения и обеспечения универсальной доступности медицинских услуг, декларированных ВОЗ.

Активный мониторинг деятельности терапевтических служб и оперативная обратная связь между различными уровнями здравоохранения позволят повысить эффективность использования ресурсов здравоохранения и улучшат качество предоставления медицинских услуг».

Новое время предъявляет и новые требования к образованию врачей. В приветственном слове профессор Т.З. Сейсембеков, Президент Ассоциации терапевтов РК, акцентировал внимание на необходимости «переориентации медицинских вузов на подготовку врачей общей практики, их последующей непрерывной специализации и усовершенствования».

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

Пленарное заседание предваряла демонстрация фильма со множеством архивных фотографий, посвященного 75-летию академика А.Ж. Рысмендиева. Участники форума получили возможность ознакомиться с основными вехами жизненного пути Почетного директора Казахского Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, Главного консультанта клиники, академика Академии медицинских наук, Академии профилактической медицины, Нью-Йоркской Академии наук, Советника Американской коллегии кардиологов, Консула по клинической кардиологии Американской Ассоциации сердца, обладателя звания «Международный Человек года» (Кембридж, Англия), Почетного Президента Ассоциации кардиологов РК, Элект-Прези-

дента Ассоциации кардиологов СНГ, Центральной Азии, Тюркоязычных народов.

Академик Рысмендиев известен как высококвалифицированный специалист, создавший научную школу кардиологов в Казахстане. По инициативе Армена Жаксыбековича был организован Республиканский центр аритмологии, где были внедрены во врачебную практику новые лечебные и диагностические технологии (коронарография, ангиопластика, стентирование коронарных сосудов, аортокоронарное шунтирование), что существенно снизило смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Объединенный IV Съезд терапевтов и VII Конгресс кардиологов Республики Казахстан является самым масштабным Национальным научным форумом специалистов, работающих в сфере кардиологии и смежных областях медицины. В последние годы интерес к мероприятию повышается, и число его участников постоянно увеличивается. Если в 2014 г. в работе Съезда и Конгресса приняли участие 1800 человек, то в этом году около 2000 специалистов – это представительные делегации из 17 зарубежных стран.

Известно, что один из путей, способствующих развитию международного сотрудничества, обмену научной информацией, росту профессиональной подготовки медиков, является участие в работе международных форумов. Получение новых знаний, знакомство с последними достижениями в области новейших технологий диагностики, лечения и профилактики заболеваний дает возможность для внедрения их в практику и повышения качества лечебно-диагностической помощи в нашей стране. В связи с этим научная программа форума была сформирована на междисциплинарной основе по следующим тематикам:

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

В рамках объединенного форума были проведе-



ны пленарное заседание, сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, прослушаны лекции ведущих специалистов Казахстана и зарубежных стран, проведен конкурс молодых ученых. Впервые были представлены отдельные стенды Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) и Всемирной федерации сердца (World Heart Federation).

Научная программа Конгресса вызвала огромный интерес у широкой медицинской общественности, т.к. была насыщена сведениями о результатах проведенных исследований мировой и казахстанской кардиологической науки. Были намечены новые направления дальнейшего изучения и использования современных медицинских технологий в кардиологии, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с целью повышения качества кардиологической помощи населению.

Неоднократно спикеры подчеркивали, что улучшение показателей возможно только при междисциплинарном подходе. Казахские научные мероприятия посещают авторитетнейшие специалисты не только отечественного, но и международного медицинского сообщества, руководители многих профессиональных обществ, представители законодательной и исполнительной власти. Это свидетельствует о признании кардиологического форума не только на профессиональном, но и на высоком государственном уровне.

Постоянный обмен информацией – необходимость настоящего времени, сопровождающегося бурным техническим прогрессом. Мы все являемся свидетелями стремительно возникающих новых технологий как для решения вопросов скрининга,

диагностики, так и лечения самых различных заболеваний. В связи с этим знаковым событием работы Форума стали мастер-классы, проведенные ведущими учеными Казахстана и дальнего зарубежья:

- «Патология почек и беременность»
- «Методические аспекты суточного мониторирования артериального давления»
- «Помповая инсулинотерапия и CGMS мониторинг глюкозы у беременных с сахарным диабетом 1 типа»
- «Первичный и вторичный гиперпаратиреоз: патогенез, диагностика, клиника и принципы лечения»
- «Применение оптико-когерентной томографии для лечения стенозов коронарных сосудов»
- «Новые технологии в лечении пациентов со сложным поражением коронарных артерий»
- «Эмболизация селезеночной артерии у пациентов с синдромом гиперспленизма»
- «Интервенционное лечение фибрилляции предсердий» (при поддержке компании «MEDTRONIC»)
- «Электрофизиологическое исследование и радиочастотная абляция у пациента с наджелудочковой тахикардией»
- «Стандарты качества проведения и интерпретация показателей спирометрических исследований, пути повышения комплаенса».

В рамках прошедшего форума состоялась пресс-конференция, в которой приняли участие:

- Омер Козан – Президент Ассоциации кардиологов Тюркского мира,
- Вера Регитс-Загрожек – вице-директор Центра сердечно-сосудистых исследований «Шаритэ»,
- Г.У. Кулкаева – Директор Департамента организации медицинской помощи МЗСР РК,
- С.Ф. Беркинбаев – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РК, директор Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК, президент Ассоциации кардиологов Казахстана, врач-кардиолог высшей категории,
- Т.З. Сейсембеков – д.м.н., профессор, президент Ассоциации терапевтов РК,
- С.Р. Абсеитова – д.м.н., профессор, главный внештатный кардиолог МЗСР РК.

Открывая пресс-конференцию, Салим Фахатович обозначил цель и задачи проводимого форума: «Этот форум предоставляет возможность ведущим специалистам Казахстана, стран ближнего и дальнего зарубежья обменяться накопленным опытом, обсудить достижения в области внутренней медицины, а также предназначен для развития контактов и сотрудничества между разными направлениями терапевтических служб».

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются причиной значительного уве-





личения смертности во всем мире, и Казахстан не исключение. 10 лет назад в нашей стране была рекордно высокая смертность. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» направлена на улучшение здоровья граждан Казахстана для обеспечения устойчивого социально-демографического развития страны. Сейчас благодаря реализации госпрограммы мы добились значительных успехов в развитии кардиологии и кардиохирургии, смертность по сравнению с 2009 годом снизилась почти в два раза: если в 2009 у нас было 535 случаев смерти на 100 тыс. населения, то сейчас – 217.

Успешное выполнение задач Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011–2015 годы и разработка последующей государственной программы характеризуют последовательность и преемственность политики в области здравоохранения и обуславливают дальнейший прогресс в развитии отечественной медицины. А Съезд терапевтов и Конгресс кардиологов служат тем же целям. Мы объединили два мероприятия, потому что так удобнее, получается единый расширенный форум, на котором рассматриваются новые проблемы; ставятся новые задачи; появляются новые научные и клинические данные, так необходимые врачам в повседневной деятельности. Поскольку НИИ кардиологии и внутренних болезней входит в состав Европейского общества кардиологов, одним из условий членства является ежегодное проведение конгресса, ежегодные отчеты».

В ходе пресс-конференции Президент Ассоциации кардиологов Тюркского мира Омер Козан

отметил, что «Турция и Казахское общество кардиологов сотрудничают на протяжении 10 лет. Также Казахстан входит в состав Тюркской ассоциации кардиологов». Он подчеркнул достаточно высокий уровень кардиологической службы (в частности инвазивной кардиохирургии) в Казахстане, который повышается год от года. Пользуясь случаем, господин Козан пригласил Казахстанскую ассоциацию кардиологов в Турцию, где в октябре 2015 г. состоится международный конгресс, в работе которого примет участие более 4 тыс. кардиологов. Это будет уникальная возможность обменяться опытом.

На вопрос о сотрудничестве Центра сердечно-сосудистых исследований «Шаритэ» с казахстанскими лечебно-профилактическими учреждениями по вопросам терапии ССЗ в зависимости от гендерной принадлежности, г-жа Регитс-Загрючек проинформировала, что на настоящий момент совместных исследований не проводилось, но в перспективе надеется на долгосрочное сотрудничество. Спикер рассказала о нюансах формирования различной патологии в зависимости от гендерной принадлежности и необходимости использования различных подходов лечения в соответствии с принципами гендерной медицины, что, несомненно, полезно для практикующих врачей.

«В последние годы наблюдается очень тесная интеграция терапии и хирургии: реваскуляризация миокарда, коррекция пороков, трансплантация органов (почек, печени, легких, сердца) у больных с заболеваниями терапевтического профиля. Этот перечень можно продолжить по всем направлениям теоретической и клинической медицины. Ясно

одно, терапия органически тесно связана с ними, а среди клинических дисциплин играет стержневую роль. Всё это требует определенных знаний терапевта в каждой из перечисленных специальностей, и в этом существенное отличие, сложность, многогранность, интерес и важность клиники внутренних болезней перед остальными», – резюмировал Президент Ассоциации терапевтов Казахстана, профессор Т.З. Сейсембеков.

Относительно ситуации по смертности от ССЗ главный внештатный кардиолог МЗСР РК Сауле Абсеитова пояснила, что «смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы достаточно высока во всех странах мира. Основную долю составляют инфаркт миокарда и мозговой инсульт. Благодаря профилактике факторов риска возможно снизить смертность на 60%, а за счет внедрения высоких технологий – на 40%.

В 2007 году по поручению президента страны была принята Госпрограмма «Саламатты Қазақстан». В рамках этой межотраслевой программы были открыты кардиохирургические центры в ряде регионов. Благодаря ранней диагностике, своевременной тромболитической терапии или стентированию удается сохранить больному жизнь.

В республике функционирует 25 центров по острому инфаркту миокарда и 47 инсультных центров. Наблюдается благоприятная тенденция не только по стабилизации, но и положительная динамика снижения смертности от болезней системы кровообращения. Нет сомнения, что предпринимаемые государством и медицинской общественностью усилия позволят продолжить эти позитивные тенденции».

Представитель Министерства Гульнар Кулкаева рассказала о мерах по совершенствованию кардиологической помощи в республике, предпринимаемых со стороны Минздрава: «Первый этап программы «Саламатты Қазақстан» планируется завершить к концу 2015 года. В настоящее время идет работа по разработке второго этапа этой программы. Планируется приступить ко второму этапу в 2016 году, а завершить в 2020 году.

Новый документ будет предусматривать четыре направления:

- Первое – внедрение системы медицинского страхования. То есть, обеспечение солидарной ответственности за охрану здоровья между гражданином, работодателем и работником. Это предусматривает создание фонда системы социального медицинского страхования. Глава государства поручил МЗСР внедрить систему с 1 января 2017 года, поэтому уже сейчас в министерстве создана рабочая группа с привлечением отечественных экспертов;
- Второе – развитие первичной медико-санитарной помощи для профилактики заболевания, а не борьбы со следствием;



- третье и четвертое направления – это совершенствование системы образования и подготовки кадров, а также внедрение системы управления здравоохранения».

Подытоживая пресс-конференцию, проф. С.Ф. Беркинбаев подчеркнул, что «насыщенная программа и представительный состав участников форума внесет весомый вклад в дальнейшее развитие профилактической медицины и науки на благо здоровья народа нашей страны».

Прошедший форум получил высокую оценку всех участников и вызвал огромный интерес врачебного сообщества. Гости южной столицы отметили, что организаторы приложили максимум усилий для того, чтобы сделать ее программу интересной, а главное, полезной для всех профессионалов в области внутренних болезней и кардиологии. Были заслушаны доклады по самому широкому спектру вопросов, с которыми практикующие врачи сталкиваются в своей клинической практике.

В рамках мероприятия проходила выставка с участием отечественных и зарубежных экспонентов. Выставка лекарственных средств, изделий медицинского назначения, современных информационных технологий и специализированных изданий была тесно связана с научной программой форума. Участники мероприятия имели возможность не только ознакомиться с новейшими препаратами, представленными на выставочных стендах ведущих фармацевтических компаний, но и получить объективную информацию об их клинической эффективности на симпозиумах, дискуссиях, семинарах, лекциях.

Итогом Конгресса было принятие 6 Национальных рекомендаций по различным разделам диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, а также принята резолюция, в которой были освещены основные проблемы здравоохранения и определены пути совершенствования кардиологической и терапевтической служб Казахстана.

Подготовила Айгуль Рахметова

В Актобе и Караганде состоялся II Международный региональный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан»

Конец весны для медицинских специалистов Актобе и Караганды был ознаменован масштабным событием. В этих городах прошел II Международный региональный конгресс «Человек и лекарство – Казахстан». Врачи различных специальностей получили уникальную возможность ознакомиться с последними достижениями в области медицинской науки. Программа конгресса включала пленарные доклады, секционные заседания, научные дискуссии, интерактивные круглые столы и мастер-классы с выступлениями ведущих отечественных и зарубежных специалистов.

В рамках конгресса проходили секционные заседания по вопросам профилактики и фармакотерапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. По приглашению Представительства фармацевтической компании «STADA» в Казахстане с подробным докладом «Современный взгляд на проблему лечения артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца» выступил А.Г. Арутюнов, генеральный секретарь Евразийской ассоциации терапевтов, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

В начале выступления А.Г. Арутюнов отметил, что с наступлением нового века наблюдается смена парадигмы в подходах к лечению артериальной гипертензии и ИБС, в частности меняется парадигма контроля ритма и ЧСС, гиполипидемической, антикоагулянтной, антиангинальной терапии.

Говоря о пациенте с ИБС, легко представить те факторы риска, которые влияют на состояние больного. Это стресс, гиперлипидемия, курение, метаболический синдром, повышенная частота сердечных сокращений и другие факторы риска. Все они в той или иной степени будут определять прогноз заболевания, влиять на продолжительность жизни пациента и борьба с ними является важнейшей составляющей лечения больного с ИБС. Рассмотрим кратко некоторые из этих факторов риска.

Итак, **артериальная гипертензия**. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), АГ находится на первом месте среди факторов риска преждевременной смерти и связана с 7,5 млн. смертей ежегодно. В исследовании, проведенном ВОЗ в 2009 году (Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organisation 2009. ISBN 978 92 4 156387 1), было обнаружено, что АГ во всем мире является лидирующим фактором риска смерти, превосходя в этом табакокурение, гипергликемию, низкую физическую актив-



ности, избыточную массу тела и ожирение. Все эти факторы ответственны за увеличение риска развития длительно протекающих заболеваний, таких как заболевания сердца и рак, и поражают население независимо от уровня доходов. Высокое систолическое АД ответственно за 51% случаев смерти от инсульта и 45% случаев смерти от ишемической болезни сердца.

Курение – масштабная проблема, решить которую можно только путем принятия жестких мер на законодательном уровне. В России насчитывается до 70% курящих. По независимой статистике, 46% из них планируют бросить курить, но через год, 31% – не планирует бросать курить вообще, и только 3,6% – реально готовы бросить курить в течение ближайшего месяца. Однако государственный запрет на курение в общественных местах привел к 17% снижению числа курящих. Курение значимо ухудшает прогноз больного с ИБС. Так, никотин, вызывает вазоспазм, который приводит к повышению систолического АД и увеличению ЧСС, тиоцианат натрия повреждает эндотелий и способствует образованию атеросклеротических бляшек, а оксид и диоксид углерода приводят к гипоксии всех органов и тканей организма.

Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС). Так же, как и хорошо известные риски при АГ, ЧСС в покое является менее известным, но значимым фактором риска развития ССЗ и смерти от любой причины (Singh B.N. Eur Heart J Suppl 2003; 5 (Suppl G): G3–G9). Во многих долгосрочных проспективных исследованиях было отмечено, что при наличии высокой ЧСС возрастают риски смерти от любой причины, развития сердечно-сосудистого заболевания и внезапной смерти у пациентов с подтвержденной или предполагаемой ишемической болезнью сердца (ИБС), у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и пациентов с АГ. Причем у пациентов с АГ в целом ЧСС в покое выше, чем у похожих по характеристикам нормотензивных пациентов.

И наоборот, низкая ЧСС в покое ассоциируется с меньшим риском развития ИБС и внезапной смерти. Профилактический прием бета-адреноблокатора уменьшает риск повторного инфаркта миокарда, внезапной смерти и смерти от любой причины; эти эффекты коррелируют со снижением ЧСС, что дает убедительные основания для использования препаратов, уменьшающих ЧСС.

Все знают красивую теорию о том, что у живых существ имеется одинаковый запас АТФ в миокарде, и чем быстрее он расходуется, тем быстрее наступит летальный исход. Правда ли она? Мы не знаем. В норме ЧСС у человека должна составлять 70 ударов в минуту, потому что это именно тот порог, за которым растет число неблагоприятных событий и, который определяет прогноз.

Метаболический синдром. Это одна из ключевых проблем современного мира, с которой необходимо очень серьезно бороться. Потому что она определяет целый ряд факторов риска. В том числе – нарушенная толерантность к глюкозе, измененный липидный профиль, высокое артериальное давление.

Стресс. Это фактор риска, которому уделяется минимальное внимание. И совершенно напрасно, потому что он характеризуется ростом уровня гормонов тревоги и их соотношения (в первую очередь, норадреналина, адреналина, дофамина, кортизола), что приводит к спазму уносящей артериолы и развитию

гиперфилтрации. Кроме того, при стрессе активируется грелин – гормон, запускающий механизм запаса калорий.

Чрезмерное потребление натрия. 2012 год полностью перевернул современные представления о метаболизме этого макроэлемента. Доказано, что он играет ключевое значение в развитии артериальной гипертензии. Последние исследования показывают, что натрий способен откладываться не только в основном депо в организме – коже, а также и в ткани миокарда вместе с коллагеном, приводя к более быстрому фиброзу, а в стенках коронарных сосудов блокирует синтез оксида азота, который необходим для их дилатации. Расстояние между пучками кардиомиоцитов в миокарде генетически детерминировано (задано), но при фиброзе миокарда межпучковое пространство увеличивается, в нем откладывается коллаген и натрий. Это приводит к нестабильности кардиомиоцитов, что увеличивает риск фибрилляции предсердий. Избыточный натрий попадает в интерстициальное пространство всего тела, где связывается и становится осмотически не активным.

Гиперлипидемия – важнейший фактор риска развития атеросклероза и ИБС. Каким пациентам рекомендуется терапия, направленная на снижение уровня липидов в крови? Во-первых, это больные с клиническими признаками атеросклероза. Во-вторых, люди старше 18 лет с уровнем липопротеидов низкой плотности в крови выше, чем 190 мг/дл. В-третьих, пациенты с сахарным диабетом 2 типа с уровнем липопротеидов низкой плотности в крови выше, чем 70 мг/дл. Для врачей это ключевой показатель, ниже которого – благополучное будущее больного, выше – прогрессия ИБС. В-четвертых, все люди, имеющие высокий сердечно-сосудистый риск (состояние, определяемое 7,5%-ной вероятностью развития любого сердечно-сосудистого события в течение ближайших 10 лет) с уровнем липопротеидов низкой плотности в крови выше 70 мг/дл. К сожалению, таких больных очень много, поэтому именно эта категория вызвала наиболее ожесточенные споры среди специалистов о том, применять или нет данное правило при лечении. Эти четыре группы пациентов выигрывают от применения гиполипидемических средств. Однако также можно воспользоваться европейскими рекомендациями, имеющими несколько другой подход к оценке риска пациента и применения гиполипидемических препаратов.

Какие группы препаратов применяются сегодня? Прежде всего, это статины. Но также не следует забывать о существовании фибратов, никотиновой кислоты, секвестрантов желчных кислот, омега-3 жирных кислот, блокаторов всасывания, ингибитора синтеза Апо-В.

Что же изменится в гиполипидемических схемах в 2018 году или раньше? Какие группы препаратов увидят свет? Конечно, это антитела к белку PCSK9 (плазменный пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9), который связывается с рецепторами липопротеинов низкой плотности, увеличивая их де-

градиацию и снижая темпы элиминации из кровотока. Антитела, вводимые подкожно один-два раза в месяц, блокируют эти отрицательные эффекты, что позволяет только на монотерапии добиться 61%-ного снижения уровня липопротеидов низкой плотности в крови согласно исследованию GAUSS.

Итак, терапия ИБС должна включать: немедикаментозную (борьба с факторами риска, контроль АД в пределах целевых показателей) и медикаментозную (лечение сопутствующей патологии, органопroteкцию) терапию.

Говоря об ИБС, прежде всего, мы представляем себе пациента со стенокардией, испытывающего боль за грудиной, так как именно она является наиболее частым проявлением ИБС. Почему же этому заболеванию придается столь высокое значение? Причина проста – боль за грудиной является серьезным препятствием для нормального образа жизни, значимо снижая ее качество.

Однако клиническая практика показывает, что многие пациенты с верифицированной ишемией миокарда НЕ имеют значимого стеноза коронарной артерии. И, напротив, многие пациенты с верифицированным, «значимым» стенозом коронарной артерии НЕ испытывают загрудинных болей, и не имеют признаков ишемии миокарда. Исследования в данной области показали, что природа развития ишемии миокарда, в частности хронической формы этого заболевания, не всегда связана со стенозом коронарной артерии, а может являться следствием метаболических нарушений. Это привело к смене доминирующей идеи с коронароцентрической на кардиомиоцито-ишемическую, что является основанием для применения в терапии ИБС со стабильной стенокардией препаратов метаболического действия, например, мельдония.

В соответствии с рекомендациями Национального института охраны здоровья и медицинской помощи (NICE), в терапии ИБС со стабильной стенокардией:

- в качестве препаратов первой линии используются β-блокаторы или антагонисты кальция;
- если симптомы недостаточно контролируются приемом β-блокаторов или антагонистов кальция, нужно рассмотреть возможность их комбинации;
- β-блокаторы должны использоваться как стартовая терапия с целью улучшения симптоматики при лечении ИБС;
- антагонисты кальция и нитраты длительного действия назначаются для улучшения симптоматики в ситуациях, когда β-блокаторы противопоказаны или не переносятся;
- комбинация β-блокаторов с антагонистами кальция и нитратами длительного действия назначается для улучшения симптоматики в ситуациях, когда стартовая терапия β-блокаторами неэффективна;
- рассматривается возможность реваскуляризации миокарда (коронарное шунтирование или чрескожные вмешательства на коронарных артериях) у пациентов со стабильной стенокардией, у кото-

рых удовлетворительный контроль симптомов не достигается при использовании оптимальной лекарственной терапии и есть значимый стеноз коронарной артерии/артерий.

Из группы β-блокаторов наиболее широко применяется бисопролол (Бипрол – бисопролол с доказанной терапевтической эквивалентностью к оригинальному препарату), является высокоселективным β-блокатором. Благодаря своим свойствам препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Особенности метаболизма бисопролола определяют его клинические преимущества: возможность приема один раз в сутки, отсутствие необходимости коррекции дозы при патологии печени и почек у пожилых пациентов, при совместном применении с другими лекарственными препаратами, а также высокая безопасность лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, хронические обструктивные болезни легких, патология периферических артерий. Бисопролол значимо снижает риск внезапной смерти.

Самым популярным антагонистом кальция с большой доказательной базой является Амлодипин (Амлотоп – амлодипин с доказанной терапевтической эквивалентностью к оригинальному препарату). Препарат имеет большой период полувыведения, что обеспечивает легкость подбора дозы. Так, показано, что присоединение к стандартной терапии ИБС амлодипина достоверно снижает вероятность осложнений этого заболевания (исследование CAMELOT). Препарат сокращает риск развития коронарных событий, вызывает регрессию коронарного атеросклероза при стенозе более 70%, уменьшает толщину интимы-медии сонных артерий (исследование PREVENT), улучшает прогноз у больных ИБС после коронарной ангиопластики (исследование CAPARES), уменьшает количество и продолжительность эпизодов ишемии миокарда у больных стабильной стенокардией (исследование CAPE).

Следует отметить, что нитраты пролонгированного действия в последнее время применяются все меньше. Причина – слабая доказательная база эффективности, отсутствие данных, подтверждающих безопасность долгосрочного применения, недостаточное количество данных, подтверждающих эффективность их применения с β-блокаторами, и самое главное, отсутствие больших клинических исследований использования с антагонистами кальция. Им на смену приходят метаболически активные препараты, имеющие степень доказательности 2B. Они значимо увеличивают толерантность к физическим нагрузкам, что улучшает качество жизни пациентов.

Таким образом, добиться максимальной пользы для больного, а, значит, снизить риск жизнеугрожающих и инвалидизирующих осложнений можно только путем комплексного лечения с применением методов, имеющих высокую степень доказательности.

Подготовила Ольга Баимбетова

Фармацевтическое обозрение Казахстана, №10 (48), 2015, с.10-11

Тромбоэмболические осложнения при фибрилляции предсердий: фокус на ривароксабан

Фибрилляция предсердий является наиболее распространенной аритмией в клинической практике, составляя примерно треть госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Гемодинамические нарушения и тромбоэмболии, связанные с ФП, являются причинами высокой заболеваемости, смертности и затрат на лечение. Частота встречаемости ее в общей популяции составляет 1,5–2%, и ожидается увеличение этого показателя к 2050 г. в 2 раза. В рамках IV Съезда терапевтов и VII Конгресса кардиологов РК состоялся мастер-класс проф. А. Пуоджюкинаса (Клиника Кардиологии Университета Наук Здоровья Литвы, г. Каунас) посвященный тромбоэмболическим осложнениям при фибрилляции предсердий, в ходе которого были рассмотрены современные подходы к тактике лечения и представлена доказательная база Ксарелто® (ривароксабана).

Проф. Арас Пуоджюкинас обозначил актуальность и значимость рассматриваемой темы «Тромбоэмболические осложнения при фибрилляции предсердий: современный подход к тактике лечения».

Фибрилляция предсердий (ФП) является не только самым распространенным, но и долгосрочным нарушением ритма сердца, распространенность которого увеличивается с возрастом. Средний возраст пациентов с данной патологией составляет 75–80 лет, и число больных будет увеличиваться, т.к. общество «стареет». Особую опасность при ФП представляют тромбоэмболические осложнения, развивающиеся как при рецидивирующей, так и постоянной форме этого заболевания, среди которых наиболее грозным является ишемический инсульт (ИИ).

Риск инсульта у больных с ФП повышается в 5 раз. Повторный инсульт и летальный исход более вероятны по сравнению с другими причинами инсульта также у больных с ФП.

Лектор подчеркнул, что ишемический инсульт, связанный с ФП, протекает тяжелее, чем инсульты вследствие других причин.

Далее литовский эксперт напомнил, что патогенез ИИ и периферических артериальных тромбозов при ФП, как правило, имеет кардиоэмболическое происхождение, однако до 25% ИИ при ФП имеют атеротромботическую природу, связанную с атеросклерозом сосудов головного мозга или атероматозом дуги аорты.

Причиной тромбоэмболических осложнений при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев является тромб левого предсердия (ЛП), а чаще ушка левого предсердия (УЛП).

Соответственно все усилия врача должны быть направлены на антитромботическую терапию и предотвращение застоя крови во всем объеме и ушке ЛП при прекращении сокращений ЛП.

Вне зависимости от формы ФП (пароксизмальная, персистирующая, постоянная) пациентам

с ФП необходима длительная антикоагулянтная терапия новыми пероральными антикоагулянтами (НПАК) либо антагонистами витамина К (АВК) (Рекомендации ESC 2012 г.). Антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел) назначаются только при невозможности назначения антикоагулянта.

Традиционно для кардиопротекции самым используемым препаратом в мире была АСК. Однако в последнее время на медицинских форумах все чаще обсуждается вопрос безопасности АСК (риск развития кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта) и ее эффективности для профилактики кардиоваскулярных заболеваний.

Спикер развеял миф о безопасности АСК в плане риска кровотечений и озвучил результаты Sjalander S. и его коллег, опубликованные в прошлом году («Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid» (Europace (2014), 16, 631–638)).

Из 182 678 пациентов с ФП или трепетанием предсердий 31% не получали никакой профилактики инсульта, 33% получали пероральную антикоагуляцию и 32% – монотерапию АСК. В третьей группе пациентов обнаружено, что никакого эффекта в качестве профилактики инсульта у АСК при ФП не выявлено. Этот же вердикт подтвержден учеными из Бирмингема Yee C. Lau и Gregory Y.H. Lip (Europace (2014), 16, 619–620).

До недавнего времени единственными антикоагулянтами для приема внутрь с хорошо доказанной клинической эффективностью при неклапанной ФП были антагонисты витамина К.

Лектор жалеет, что в клинической практике имеет место неадекватное назначение АВК: «Даже при нулевом риске согласно шкалы SHA₂DS₂-VASc (Регистр GARFIELD 2012) 34,6% пациентов получают антикоагулянтную терапию без необходимости. В то время как при несомненной необходимости только 50% пациентов получают нужную терапию. Но и пациенты самостоятельно со временем перестают принимать варфарин вне зависимости от возраста чаще, чем другие препараты. Отчасти это обусловлено опасениями геморрагических осложнений, наблюдающихся на фоне терапии АВК и неудобством приема препарата (постоянное мониторирование МНО). При этом факторы риска инсульта у таких больных одновременно являются и факторами риска кровотечений».

Лечение антогонистами К имеет много недостатков: риск инсульта, риск кровотечения, неудобное употребление (частое мониторирование свертываемости крови), частое корригированные дозы, вариабельность ответа на дозу (генетические вариации), взаимодействие с другими лекарствами и продуктами питания, трудности в пред- и послеоперационном периодах, узкое терапевтическое окно; медленное начало и окончание действия.

Большой риск ишемического инсульта или внутричерепного

кровоизлияния возникает из-за узкого терапевтического интервала МНО.

На вопрос «Как долго удастся поддерживать МНО в пределах 2,0–3,0 в клинической практике?» последовал неутешительный ответ: от 50 до 70%. Эти данные свидетельствуют о необходимости повышения охвата адекватной антикоагулянтной терапией пациентов с ФП, в частности путем использования более эффективных и безопасных НОАК.

Поиск новых пероральных антикоагулянтов был сосредоточен на препаратах, соответствующих следующим требованиям: эффективность не ниже существующих антикоагулянтов (АВК), безопасность не ниже существующих АВК, фиксированная дозировка без мониторингования; быстрое начало действия, прогнозируемое фармакодинамическое воздействие; минимальное взаимодействие с другими ЛС и пищевыми продуктами; быстрое начало и конец действия.

В свете сегодняшних требований к пероральным антикоагулянтам АВК не соответствует современным стандартам. Лектор усомнился, что некогда «золотой стандарт» АВК – варфарин, был бы зарегистрирован уполномоченными органами в настоящее время.

– The king is dead (warfarin), – резюмировал профессор Пуоджокина.

К числу зарегистрированных и рекомендованных для профилактики инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП неклапанной этиологии из группы НОАК, являющихся реальной альтернативой варфарину, сейчас относятся прямой ингибитор тромбина дабигатран (RE-LY), а также пероральные ингибиторы Ха фактора ривароксабан (ROCKET-AF) и аликсабан (ARISTOTLE, AVERROES).

Возникает вопрос, какой из НОАК предпочтительнее?

В клиническом исследовании RE-LY проводилось изучение эффективности и безопасности да-

бигатрана у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий в сравнении с варфарином. После 2-летнего исследования установлено: снижение риска тромбоэмболических событий на дабигатране в дозе 110 мг произошло на 10%, в дозе 150 мг – на 35% относительно варфарина.

Аликсабан – мощный прямой ингибитор Ха фактора, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Для реализации антитромботического эффекта аликсабана не требуется наличие антитромбина III.

Ривароксабан в исследовании ROCKET-AF продемонстрировал более высокую эффективность в предотвращении риска инсульта и нецеребральной системной эмболии по сравнению с таковой варфарина в период лечения препаратами (относительное снижение риска – 21%) и как минимум не уступающую во всей популяции исследования. Кроме того, в группе ривароксабана отмечена более низкая по сравнению с группой варфарина частота достижения вторичных конечных точек: сердечно-сосудистых событий (СС смерти, инфаркта, инсульта и системной эмболии), геморрагического инсульта, нецеребральной эмболии. Лечение ривароксабаном реже приводило к возникновению кровотечений в жизненно важные органы, фатальных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний.

В исследовании RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE включались пациенты, не всегда сопоставимые по своим характеристикам. У пациентов с ФП при выборе антикоагулянта и его дозировки следует учитывать ряд факторов, наиболее значимыми из которых являются фармакокинетические характеристики препарата и наличие у больного сопутствующих заболеваний.

Пациенты с ФП в исследовании ROCKET-AF (ривароксабан) были более тяжелыми с клинической точки зрения: они имели больший риск инсульта и системных эмбо-

лий (CHADS₂ = 3.5), поскольку чаще имели в анамнезе перенесенный инсульт, сердечную недостаточность и сахарный диабет, по сравнению с RE-LY и ARISTOTLE (CHADS₂ = 2.1).

Появление новых антикоагулянтных препаратов способствовали обновлению рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC, 2012) по лечению ФП с усилением акцента на важности правильной оценки риска тромбоемболических осложнений и проведении адекватной длительной антикоагулянтной терапии. В обновленных версиях европейских руководств (ESC, 2012; EHRA, 2013) по ведению пациентов с ФП для оценки риска развития инсульта предложена шкала CHA₂DS₂-VASc, включающая расширенный перечень факторов риска по сравнению со шкалой CHADS₂ (ESC, 2010). В связи с этим был расширен и круг пациентов с ФП, которым показано назначение антикоагулянтов. Современный алгоритм выбора тактики ведения больных с ФП предполагает отсутствие антитромботической терапии у пациентов без факторов риска, а также у пациентов с ФП женского пола без иных факторов риска. При наличии хотя бы одного фактора риска показано проведение антитромботического лечения с помощью пероральных антикоагулянтов; при этом инновационные пероральные антикоагулянты являются более предпочтительными. Тем более показано назначение пероральных антикоагулянтов больным, имеющим 2 и более факторов риска.

Стратификацию тромбоемболического риска проводят, применяя схему Birmingham 2009, которая является адаптацией CHADS₂, известной как схема CHA₂DS₂-VASc (включающая дополнительные факторы риска (ФР): сосудистые заболевания, возраст 65–74 года, женский пол).

Риск развития кровотечения оценивают при помощи шкалы HAS-BLED.

Интересные данные по пострегистрационному исследованию

безопасности (PMSS, США) были представлены аудиториями.

Из 27 467 пациентов на ривароксабана частота массивных кровотечений составила 2,86 на 100 пациенто-лет, что ниже, чем в исследовании ROCKET-AF (3,6 на 100 пациенто-лет).

Частота смертельных кровотечений была очень низкой: 0,08 на 100 пациенто-лет, что также ниже, чем в исследовании III фазы ROCKET-AF (0,24 на 100 пациенто-лет).

Таким образом, в реальной клинической практике ривароксабан продемонстрировал большую безопасность, чем в исследовании III фазы ROCKET-AF.

Известно, что с возрастом количество пациентов с почечной патологией увеличивается. Так, до 60% лиц старшего возраста имеют сниженную функцию почек на 50%. Установлена обратная корреляционная связь между скоростью клубочковой фильтрации и риском развития инсульта, который увеличивается на 13% при снижении клиренса креатинина (КК) на 10 мл/мин. Сегодня при оценке риска развития инсульта при ФП рассматривается целесообразность присвоения дополнительных 2 баллов к общему количеству баллов, определенному по шкале CHA₂DS₂-VASc, больным с КК <60 мл/мин.

В исследовании ROCKET-AF было показано, что у пациентов с нарушением функции почек (КК 30–49 мл/мин.), для которых характерен более высокий риск не только тромбоемболий, но и кровотечений, как и в общей популяции, ривароксабан оказался эффективнее варфарина в профилактике инсультов и системных эмболий (относительный риск снижался на 16%, хотя и не достигал статистической значимости) и безопаснее в отношении развития геморрагических осложнений (относительный риск смертельных кровотечений достоверно снижался на 61%).

Далее лектор акцентировал внимание врачей на преимуще-

стве ривароксабана относительно дабигатрана: дабигатран в большей степени выводится почками, вследствие чего у пациентов с почечной дисфункцией его следует применять с осторожностью, в то время как благоприятные эффекты ривароксабана проявлялись в одинаковой степени у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации и у пациентов с нормальной почечной функцией.

Также в своем выступлении уважаемый ученый упомянул исследование EINSTEIN.

Эффекты ривароксабана в лечении пациентов с ТГВ и ТЭЛА были изучены в рамках глобальной клинической программы EINSTEIN VTE (EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE) с участием более 8 тыс. пациентов. Ривароксабан в этих исследованиях назначали в дозе 15 мг 2 р./сут. перорально первые 3 недели с последующим переходом на дозу 20 мг 1 р./сут.; больным контрольной группы назначали эноксапарин и АВК с переходом на АВК. Как показали результаты исследований EINSTEIN DVT и PE, ривароксабан не уступал стандартной терапии в снижении риска развития первичной конечной точки (суммарной частоты симптомных повторных ТГВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА). Кроме того, ривароксабан продемонстрировал сопоставимые результаты по главной конечной точке безопасности (общей частоте больших и клинически значимых небольших кровотечений). По общей клинической пользе (дополнительная конечная точка эффективности, состоящая из главной конечной точки эффективности плюс большие кровотечения) ривароксабан значительно превосходил стандартную терапию.

Результаты программы EINSTEIN VTE стали основой для включения ривароксабана в официальные рекомендации ESC (2014) по диагностике и лечению ТЭЛА в качестве альтернативы комбинации парентеральных гепаринов и варфарина с поддержани-

ем международного нормализованного отношения (МНО) на уровне 2–3 (2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism).

Таким образом, препаратом выбора в качестве альтернативы варфарину может стать ривароксабан – высокоселективный прямой обратимый конкурентный ингибитор как свободного, так и связанного X активированного фактора свертывания крови – протеазы, активирующей тромбин.

По механизму действия это прямой специфический высокоселективный ингибитор Ха фактора, фермента, выступающего в коагуляционном каскаде в качестве ключевой точки.

Фармакодинамика ривароксабана мало зависит от пола, возраста и веса пациента, прием пищи не влияет на фармакокинетику препарата, потенциал межлекарственных взаимодействий также невелик. Ривароксабан 1/3 выделяется почками в неизменном виде.

Фармакокинетические свойства: быстро абсорбируется, что обеспечивает немедленное начало действия, с достижением максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) через 2–4 ч. после применения внутрь. Обладает высокой абсолютной биодоступностью при приеме в дозе 10 мг (80–100%). Период полувыведения составляет в среднем 7–11 ч. Препарат принимается 1 раз в сутки.

Предсказуемая фармакокинетика и фармакодинамика ривароксабана делает ненужным регулярный мониторинг уровня антикоагуляции, в отличие от варфарина.

Кардиоверсия – зона повышенного риска

Хорошо известно, что кардиоверсия у больных с ФП может осложниться развитием тромбоэмболий, поэтому восстановление синусового ритма следует проводить под прикрытием антикоагу-

лянтов. Тактика применения антикоагулянтов при кардиоверсии у больных с ФП подробно рассматривается в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2010). В рекомендациях перед проведением кардиоверсии указывается на необходимость курса эффективной антикоагулянтной терапии с помощью антагонистов витамина К (целевые значения МНО 2,0–3,0) длительностью, по крайней мере, три недели (или меньше, если при чреспищеводной эхокардиографии был выявлен тромб в левом предсердии или ушке левого предсердия), а также курс пероральной антикоагулянтной терапии длительностью четыре недели после процедуры. Как бы то ни было, нестабильный уровень МНО часто приводит к отмене или задержке проведения кардиоверсии, что подчеркивает необходимость в стабильной эффективной антикоагуляции у данных пациентов для профилактики образования жизнеугрожающих тромбов до, во время и после процедуры.

Результаты исследования X-Vert показали, что ривароксабан, принимаемый один раз в день пациентами с ФП, подвергающимся кардиоверсии, является эффективной и хорошо переносимой альтернативой антагонистам витамина К (варфарину) в подобранной дозе.

X-Vert – это первое проспективное рандомизированное открытое исследование фазы IIIb в параллельных группах, в которое вошло 1504 пациента из 16 стран мира с гемодинамически стабильной неклапанной фибрилляцией предсердий длительностью более 48 часов или с неизвестной длительностью. Целью исследования было сравнение эффективности и безопасности ривароксабана в дозе 20 мг один раз в день (15 мг у пациентов с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин.) и варфарина в подобранной по МНО дозе в профилактике тромбоэмболических осложнений после кардиоверсии. Исследование показало, что при-

менение ривароксабана по сравнению с варфарином приводит к численному снижению частоты наступления комбинированной первичной конечной точки на 50% (инсульт, транзиторная ишемическая атака, системная эмболия, инфаркт миокарда и смерть от сердечно-сосудистых причин), что сочетается с численным снижением частоты массивных кровотечений на 24% (первичная точка безопасности).

С результатами исследования можно ознакомиться в «Европейском журнале сердца» (European Heart Journal), опубликованными в сентябре 2014 г.

По словам профессора Пуоджюкинаса, такие результаты исследования доказывают, что при решении провести кардиоверсию ранее запланированного времени применение НОАК является безопасной терапевтической стратегией.

Исследование X-Vert входит в состав широкомасштабной программы исследований ривароксабана. Программа, в которой примет участие свыше 275 000 пациентов, включает клинические исследования и данные реальной клинической практики.

Хирургические вмешательства

Любые оперативные вмешательства, особенно в большой хирургии, могут сопровождаться массивной кровопотерей и невозможны без применения антикоагулянтов.

Что касается операций с большим риском кровотечений, то применение АКТ не вызывает сомнений. В случае проведения экстренного хирургического или инвазивного вмешательства у больного, необходима адекватная АКТ.

Относительно малых хирургических вмешательств (стоматологические, дерматологические) существует мнение, и оно активно дискутируется, что проведение АКТ необязательно. По мнению докладчика, это возможно только

в случае уверенности в обеспечении адекватного гемостаза, и все-таки желательно продолжать антикоагулянтную терапию.

В послеоперационном периоде подавляющему количеству больных назначается АКТ для предупреждения развития тромбов и последующей тромбоэмболии легочной артерии.

При необходимости выполнения инвазивной процедуры или хирургического вмешательства применение ривароксабана следует прекратить не менее чем за 24 ч. до вмешательства, если это возможно, в зависимости от кли-

нического решения врача. Относительно сроков возобновления применения Ксарелто® после операций лектор ответил: «После процедур с полным гемостазом – через 6–8 часов. И вообще решение должен принимать хирург, когда исчезнет риск кровотечения, т.к. максимальная антикоагуляция будет уже спустя 2 часа после приема препарата».

Завершая выступление, проф. А. Пуоджюкинас еще раз подчеркнул, что безопасность лекарственных средств является одной из основных составляющих безопасности пациентов.

Несмотря на накопленный объем доказательной базы эффективности и безопасности Ксарелто®, изучение препарата продолжается – планируются и проводятся новые исследования с участием различных популяций пациентов, расширяются показания к назначению. Кроме того, применение ривароксабана оценивается в условиях реальной практики в международных регистрах, таких как ORBIT и GARFIELD, включающих десятки тысяч пациентов во всем мире.

Подготовила Айгуль Рахметова

Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Торговое название: Ксарелто®

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

Показания к применению: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилактика повторного ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии.
Способ применения и дозы. Для приема внутрь. Ксарелто® 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды. **Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.** Рекомендованная доза составляет 20 мг (1 таблетка) один раз в сутки, ежедневно.

Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 50–30 мл/мин) рекомендованная доза препарата составляет 15 мг один раз в сутки, ежедневно. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняются факторы риска инсульта и системной тромбоэмболии. **Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилактика повторного ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии.** Рекомендованная первоначальная доза препарата составляет 15 мг два раза в день в течение первых 3 недель с последующим приемом Ксарелто® 20 мг один раз в день для длительной терапии и профилактики повторного ТГВ или тромбоэмболии легочной артерии. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняются факторы риска венозной тромбоэмболии.

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

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

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

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

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

Условия отпуска из аптек. По рецепту

Производитель.

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

№ФС-5-16018075 от 02.04.2012

№ФС-5-16018006 от 02.04.2012

Регистрация № 3860 от 27.12.2012; до 07.04.2017

L.S.C.A.S.M. 2013-01-23/0171

Ксарелто®
ривароксабан



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

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

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



Новый вектор в лечении дислипидемий: доза статина, а не целевой уровень холестерина ЛНП. (Рекомендации АСС/АНА 2013 по снижению холестерина крови для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у взрослых)



Карпов Ю.А., Сергиенко И.В., Ежов М.В.

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти более половины больных с сердечно-сосудистой патологией. В 2011 году были опубликованы Европейские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [1], а в 2012 году – Российские рекомендации [2]. Согласно данным рекомендациям для успешного лечения пациентов высокого и очень высокого риска необходимо достижение целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), например, у больных с ИБС менее 1,8 ммоль/л. Однако несмотря на модификацию классических факторов риска (ФР) атеросклероза и проведение оптимальной медикаментозной терапии у части больных не удается достичь целевых уровней холестерина ХС ЛНП и предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

В 2013 году были опубликованы рекомендации АСС/АНА по лечению нарушений липидного обмена (АСС/АНА Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults) [3].

Их важнейшим отличием от Российских и Европейских рекомендаций явилось четкое определение 4-х групп пациентов, которым обязательно показано назначение статинов, вследствие максимальной пользы и снижения сердечно-

сосудистого риска. Таковыми являются пациенты:

С сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза (ИБС, ишемический инсульт, заболевания периферических артерий).

С первичным повышением уровня ХС ЛНП ≥ 190 мг/дл (≥ 5 ммоль/л).

С диабетом в возрасте 40–75 лет с уровнем ХС ЛНП 70–189 мг/дл (1,8–4,9 ммоль/л).

Без клинических проявлений атеросклероза и/или без диабета

с уровнем ХС ЛНП 70–189 мг/дл (1,8–4,9 ммоль/л) в возрасте 40–75 лет и имеющие сердечно-сосудистый риск $\geq 7,5\%$ в течение ближайших 10 лет. Следует отметить, что перечисленные категории пациентов охватывают первичную и вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний.

Вторым важным моментом и отличием от предыдущих рекомендаций стало упрощение подходов к назначению статинотерапии и отход от определения целевых

Таблица 1. Статины и их дозы, используемые для высокоинтенсивной, умеренно-интенсивной терапии и терапии низкими дозами статинов

Интенсивная терапия	Умеренная терапия	Терапия низкими дозами статинов
Снижение ХС ЛНП $\geq 50\%$	Снижение ХС ЛНП от 30 до 50%	Снижение ХС ЛНП $< 30\%$
Аторвастатин 40–80 мг	Аторвастатин 10–20 мг	Симвастатин 10 мг
Розувастатин 20–40 мг	Розувастатин 5–10 мг	Правастатин 10–20 мг
	Симвастатин 20–40 мг	Ловастатин 20 мг
	Правастатин 40–80 мг	Флувастатин 20–40 мг
	Ловастатин 40 мг	Питавастатин 1 мг
	Флувастатин XL 80 мг	

уровней холестерина ЛНП. На рисунке 1 приведен алгоритм назначения гиполипидемической терапии и степени интенсивности (агрессивности) статиноtherпии.

Третьим важным моментом новых рекомендаций является укрепление позиций использования интенсивной статиноtherпии.

В таблице представлены статины и их дозы, используемые для высокоинтенсивной (высокие дозы статинов), умеренно-интенсивной (умеренные дозы статинов) терапии и терапии низкими дозами статинов [3].

Таким образом, американские эксперты в лечении больных с ИБС и у других категорий высокого риска отдают предпочтение статинам с наиболее выраженным гиполипидемическим действием – розувастатину и аторвастатину. Следует отметить, что розувастатин (синтетический статин), обладает самым сильным гиполипидемическим эффектом. Доказана возможность снижения ХС ЛНП на 46% в дозировке 10 мг и на 52% в дозировке 20 мг, что отвечает требованиям данных рекомендаций. Эти результаты были получены в исследовании STELLAR у пациентов с гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском (в анамнезе ИБС, стенокардия, инфаркт миокарда,

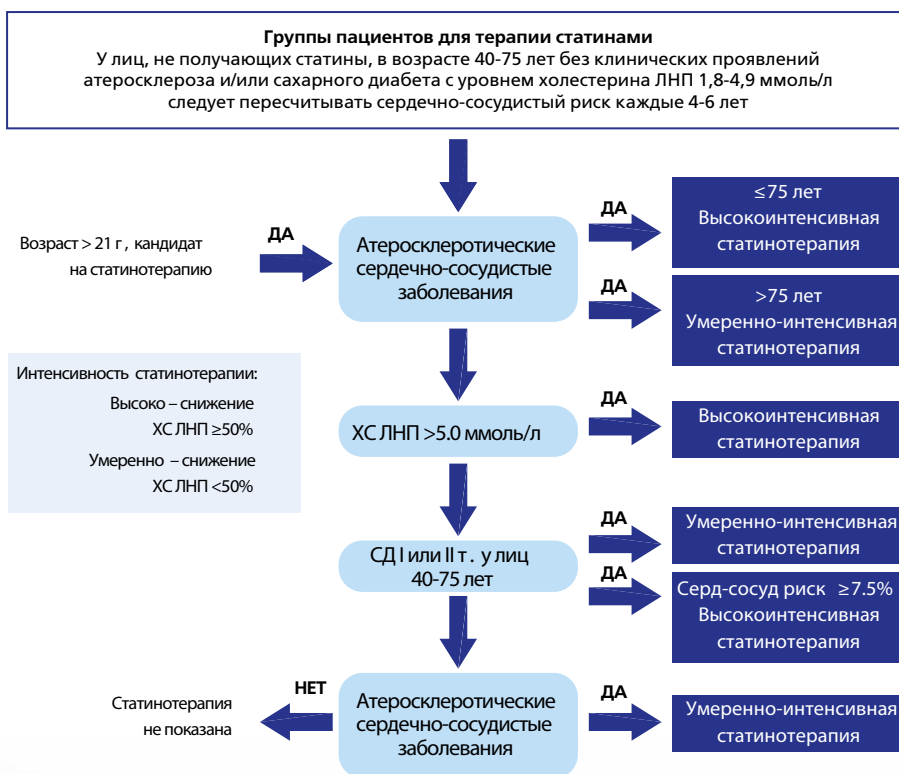


Рисунок 1. Алгоритм назначения гиполипидемической терапии и степени интенсивности (агрессивности) статиноtherпии

цереброваскулярные заболевания, ТИА, заболевание периферических и коронарных артерий) [4]. Помимо эффективного снижения ХС ЛНП во всем диапазоне доз, препарат повышает уровень ХС ЛВП, а также оказывает умеренное позитивное влияние на концентрацию триглицеридов.

Практическое значение имеет тот факт, что розувастатин в начальной дозировке 10 мг позволяет достигать целевых уровней ХС ЛНП у значительно большего количества пациентов по сравнению с другими статинами, что, несомненно, экономит время врача на подбор дозы статина, а па-

циенту сразу же дает необходимый и требуемый эффект. В Европейских рекомендациях по лечению больных стабильной ИБС 2013 г. [5] отмечается, что средствами первой линии для улучшения прогноза служат антиагреганты и статины, а среди статинов отдается приоритет препаратам с наиболее выраженным липидснижающим действием, в частности розувастатину и аторвастатину, что позволяет достичь целевого уровня холестерина. ■

Список литературы находится в редакции

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Коронал

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития Республики Казахстан
от 09.06.2015 г. №413

Торговое название

Коронал

Международное

непатентованное название

Бисопролол

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – бисопролола фумарат 5 мг и 10 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, натрия лаурилсульфат, кремний коллоидный безводный, магния стеарат

состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 400, титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E 172) (для дозировки 5 мг), железа оксид красный (E 172) (для дозировки 10 мг)

Описание

Двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета с риской для деления пополам (дозировка 5 мг)

Двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета с риской для деления пополам (дозировка 10 мг)

Фармакотерапевтическая группа

Бета-адреноблокаторы. Бета-адреноблокаторы селективные. Бисопролол.

Код АТХ С07АВ07

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Бисопролол практически полностью (>90%) всасывается из желудочно-кишечного тракта с малым эффектом первого приема (10%), биодоступность после перорального приема составляет приблизительно 90%.

Распределение

Объем распределения составляет 3,5 л/кг. Связывание с белками плазмы составляет приблизительно 30%.

Метаболизм и выведение

Бисопролол выводится двумя равнозначными путями: 50% метаболизируется в печени в неактивные метаболиты, которые затем выводятся через почки, а остальные 50% выводятся почками в неизменном виде. Следовательно, нет необходимости в коррекции дозировки у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести. Общий клиренс бисопролола составляет примерно 15 л/час. Период полувыведения бисопролола из плазмы крови составляет 10–12 часов. Кинетика бисопролола является линейной и независимой от возраста.

Фармакодинамика

Бисопролол – селективный β_1 -адреноблокатор, не обладает внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью. Обладает низким сродством к β_2 -рецепторам гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, и β_2 -рецепторам, участвующим в регуляции ферментативного метаболизма. Следовательно, бисопролол в целом не вызывает повышения резистентности дыхательных путей и метаболической активности, управляемыми β_2 -рецепторами. Его β_1 -селективность выходит за пределы диапазона терапевтических доз. Бисопролол не обладает выраженным инотропным эффектом. Максимальный эффект достигается в течение 3–4 часов после перорального приема. Период полувыведения в 10–12 часов обеспечивает 24-часовой эффект при приеме препарата один раз в день.

Максимальный антигипертензивный эффект бисопролола достигается после двух недель лечения. При терапии острых состояний больных с ишемической болезнью сердца без хронической сердечной недостаточности, бисопролол уменьшает частоту сердечных сокращений и снижает ударный объем, что приводит к снижению фракции выброса и потребления кислорода. При длительном применении снижается изначально повышенное периферическое сопротивление. Кроме того, существует текущая дискуссия по поводу эффекта β -блокаторов на снижение плазматической активности ренина.

Бисопролол снижает реакцию на симпатoadреnergическую активность посредством блокирования β_1 -рецепторов сердца. Этот эффект снижает частоту сердечных сокращений и сократимость сердца, тем самым снижая потребление кислорода сердечной мышцей. Данный эффект является желательным у пациентов со стенокардией и с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Показания к применению

- артериальная гипертензия
- ишемическая болезнь сердца (стенокардия)

Способ применения и дозы

Коронал таблетки следует принимать с небольшим количеством жидкости, не разжевывая, утром до или во время завтрака.

Взрослые

Ишемическая болезнь сердца (стенокардия) и артериальная гипертензия

По обоим показаниям доза составляет 5 мг бисопролола фумарата однократно в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг бисопролола фумарата однократно в сутки. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 20 мг. Доза всегда подлежит индивидуальной коррекции на основании мониторинга частоты пульса и эффективности лечения.

Длительность лечения

Обычно терапия Короналом носит длительный характер. Не рекомендуется резко прерывать лечение Короналом, так как это может привести к проходящему ухудшению состояния. Особенно опасно это у пациентов с ишемической болезнью сердца. Рекомендуется поэтапное снижение дозы.

Особые популяции

Дозы при печеночной и/или почечной недостаточности

У пациентов с *печеночной и/или почечной недостаточностью* легкой или средней степени тяже-

сти обычно не требуется коррекция дозы. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина менее 20 мл/мин.) и печеночной недостаточностью тяжелой степени не следует применять Коронал в суточных дозах, превышающих 10 мг.

Существует только ограниченный опыт использования Коронала у диализных пациентов, который не указывает на необходимость коррекции режима дозирования.

Пожилые пациенты

Не требуется коррекция дозы.

Дети

Не существует опыта применения бисопролола у детей, следовательно, Коронал противопоказан детям.

Побочные действия

Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- головная боль*, головокружение*, парестезия
- ухудшение симптомов перемежающейся хромоты, ухудшение синдрома Рейно
- запор, диарея, тошнота
- артропатия
- усталость*

Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$)

- нарушения сна*, подавленное настроение*, эмоциональная лабильность***
- брадикардия, нарушение атриовентрикулярной проводимости
- ортостатическая гипотензия
- бронхоспазм у больных с бронхиальной астмой
- боль в животе
- снижение толерантности к глюкозе**, аномальное увеличение веса***
- мышечные боли, мышечные спазмы

Редко ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1000$)

- кошмары*
- амнезия***
- уменьшение слезоотделения (учитывать для пациентов, носящих контактные линзы)
- нарушение слуха***, звон в ушах***
- повышенные уровни сыворотки ферментов печени (АСТ, АЛТ), гепатит
- ринит***
- гиперемия, зуд, повышенная потливость
- эректильная дисфункция, искривление полового члена***
- увеличение содержания триглицеридов в крови

Очень редко ($\leq 1/10\ 000$)

- конъюнктивит, нарушения зрения
- псориазоподобная сыпь, псориаз или ухудшение его симптомов, алопеция***

* Данные симптомы возникают чаще в начале терапии. Как правило, носят малоинтенсивный характер и исчезают в течение первых недель лечения.

** У пациентов с латентным или явным диабетом может снизиться толерантность к глюкозе. Симптомы гипогликемии могут быть замаскированы.

*** Данные симптомы наблюдались у пациентов, получавших β -блокаторы.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из компонентов препарата
- острая сердечная недостаточность или сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, которая требует внутривенную инотропную терапию
- кардиогенный шок
- атриовентрикулярная блокада II и III степени (без кардиостимулятора)
- синдром слабости синусового узла

- синоатриальная блокада
- симптоматическая брадикардия
- симптоматическая гипотензия
- тяжелые формы бронхиальной астмы и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в анамнезе
- поздние стадии периферических окклюзионных заболеваний артерий и болезнь Рейно
- нелеченная феохромоцитома
- метаболический ацидоз
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)

Бисопролол следует применять с осторожностью:

- у пациентов с гипертензией или стенокардией с сопутствующей сердечной недостаточностью
- у пациентов с сахарным диабетом и отмечаемыми колебаниями уровня сахара в крови. Возможно маскировка симптомов гипогликемии (например, тахикардии, сердцебиения или потливости)
- при соблюдении строгой диеты
- при десенсибилизирующей терапии, так как и прочие β -блокаторы, бисопролол может повышать чувствительность к аллергенам и усиливать тяжесть анафилактических реакций. Применение адреналина не всегда оказывает ожидаемого терапевтического эффекта
- при атриовентрикулярной блокаде первой степени
- при стенокардии Принцметала
- при окклюзионных заболеваниях периферических артерий. Возможно повышение интенсивности проявления симптомов, особенно – в начале лечения.

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется одновременное применение со следующими препаратами:

Антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем): антагонисты кальция типа верапамила и, в меньшей степени, типа дилтиазема: негативно влияют на сократимость и атриовентрикулярную проводимость.

Внутривенное введение верапамила у пациентов, получающих β -блокаторы, может привести к тяжелой гипотензии и атриовентрикулярной блокаде.

Антигипертензивные вещества центрального действия (клонидин, метилдофа, моксонидин, римменидин): одновременное применение с бисопрололом может привести к снижению частоты сердечных сокращений и минутного сердечного выброса, а также к расширению сосудов. Резкая отмена может увеличить риск «рикошетной» гипертензии.

С осторожностью применять со следующими препаратами:

Антагонисты кальция дигидропиридинового типа (нифедипин): при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к повышению риска развития гипотензии и повышению риска дальнейшего ухудшения сократительной способности желудочков у пациентов с сердечной недостаточностью.

Антиаритмические средства 1 класса (хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон): могут усиливать влияние на время атриовентрикулярной проводимости, а также на увеличение отрицательного инотропного эффекта.

Антиаритмические средства 3 класса (амиодарон): могут усиливать влияние на время атриовентрикулярной проводимости.

Парасимпатомиметики: при одновременном применении может увеличиваться время атриовентрикулярной проводимости и повышается риск развития брадикардии.

Топические бета-блокаторы (глазные капли для лечения глаукомы) могут усиливать системный эффект бисопролола.

Инсулин и пероральные глюкоснижающие препараты: усиление эффекта снижения уровня глюкозы в крови. Блокада бета-адренорецепторов может маскировать симптомы гипогликемии.

Анестетики: уменьшение рефлекторной тахикардии и повышение риска развития гипотензии.

Сердечные гликозиды: снижение частоты пульса, увеличение времени атриовентрикулярной проводимости.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): НПВП могут снижать гипотензивный эффект бисопролола.

Бета-симпатомиметики (изопреналин, добутамин): комбинирование данных препаратов с бисопрололом может снижать эффект обоих веществ.

Симпатомиметики, активирующие бета- и альфа-адренорецепторы: комбинирование с бисопрололом может привести к повышению артериального давления. Такие взаимодействия считаются более вероятными для неселективных бета-блокаторов.

При одновременном применении с **антигипертензивными препаратами** и прочими лекарственными препаратами с возможностью снижения артериального давления (трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазин) может повышаться риск развития гипотензии.

Комбинации к рассмотрению:

Мефлохин: повышенный риск развития брадикардии.

Особые указания

Лечение Короналом не должно резко прерываться, особенно – у пациентов с ишемической болезнью сердца (только в случае наличия четких к тому показаний), так как это может привести к преходящему ухудшению состояния.

Пациентам с псориазом или с подозрением на псориаз в анамнезе следует принимать β -блокаторы (в т.ч. и бисопролол) только после тщательной оценки соотношения рисков и пользы.

Лечение Короналом может маскировать симптомы тиреотоксикоза. Пациентам с феохромоцитомой можно принимать бисопролол только после блокирования альфа-рецепторов.

Анестезиологам следует помнить о риске развития β -блокады у пациентов при общем наркозе. Если пациент принимает β -блокаторы, то терапию следует прервать до операции, это необходимо делать поэтапно и полностью завершить за 48 часов до начала хирургического вмешательства.

Сопутствующая бронходилатирующая терапия является необходимой при бронхиальной астме или прочих хронических обструктивных заболеваниях легких, вызывающих данные симптомы. У пациентов с астмой иногда возможно повышение сопротивляемости дыхательных путей, возможна необходимость применения более высоких дозировок β_2 -агонистов.

Беременность

Бисопролол может оказывать побочные эффекты при беременности и/или на плод/новорожденного. В целом, β -адреноблокаторы снижают плацентарную перфузию, что связывается с задержкой роста, внутриутробной смертью, абортными или преждевременными родами. Побочные эффекты (гипогликемия и брадикардия) могут происходить и у плода и у новорожденных. Если лечение β -блокаторами является необходимым, предпочтительно применение β_1 -селективных блокаторов адренорецепторов.

Коронал не рекомендуется к применению во время беременности без четкой необходимости. Если лечение бисопрололом считается действительно необходимым, рекомендуется мониторинг

маточного и плацентарного кровотока и роста плода. Если выявляются вредные воздействия на течение беременности, следует рассмотреть вопрос об альтернативном лечении. Новорожденный ребенок подлежит тщательному мониторингу. Симптомы гипогликемии и брадикардии в общем случае должны проявляться в течение первых 3-х суток.

Лактация

Данные по выведению бисопролола с человеческим молоком отсутствуют, как и данные по безопасности воздействия бисопролола на новорожденных. Следовательно, кормление грудью не рекомендуется в ходе применения Коронала.

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

В связи с изменчивостью индивидуальных реакций, следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций, в основном в начале лечения и в случаях, если была изменена дозировка или одновременно употреблялся алкоголь.

Передозировка

Симптомы: брадикардия, гипотензия, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия. Чувствительность к одной большой дозе бисопролола изменяется индивидуально, и можно предположить, что очень чувствительными являются пациенты с сердечной недостаточностью.

Лечение: прекратить лечение бисопрололом и начать проводить поддерживающую и симптоматическую терапию. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что бисопролол вряд ли является диализируемым.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из алюминиевой/алюминиевой фольги или поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилдихлорид твердой пленки/алюминиевой фольги.

По 3 или 6 контурных упаковок вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Санек Фармасьютикалс а.с.

Нитрианска 100, 920 27 Глоговец, Словацкая Республика

Владелец регистрационного удостоверения

Зентива а.с.

Эйнштейнова 24, 851 01 Братислава, Словацкая Республика

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

050013 г. Алматы, ул. Фурманова, 187 Б

телефон: 8 (727) 244-50-96

факс: 8 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Американские рекомендации АСС/АНА 2013 по контролю дислипидемии: что нового и полезного они содержат для практического врача? (Лекция)



Сусеков А.В., Лугинова З.Г.

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной летальных исходов в Российской Федерации. Важный вклад в усложнение эпидемической ситуации вносят атеросклероз и дислипидемии. В России проблема с этими заболеваниями стоит наиболее остро, что обусловлено как недостаточной немедикаментозной профилактикой, так и особенностями фармакотерапии дислипидемий. В последние годы в мире вышло несколько вариантов рекомендаций по контролю и лечению этих заболеваний. В представленной публикации проводится сравнительная оценка этих рекомендаций и подробно рассматриваются новые рекомендации международного уровня и возможность их применения в условиях российского здравоохранения.

В конце 2013 – начале 2014 г. большой резонанс вызвали рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями, выпущенные Американской коллегией кардиологов Американской ассоциации сердца. Это были одни из последних рекомендаций в этой области. Если рассмотреть эволюцию официальных рекомендаций (рис. 1) по контролю холестерина, становится очевидно, что основная доказательная база формировалась в США после 1988 г., а в Европе после 1994 г. Европейских рекомендаций вышло 5 версий – последние в 2011 г. В них были зафиксированы жесткие целевые уровни холестерина ЛПНП

для больных очень высокого риска $\leq 1,8$ ммоль/л. В Американских рекомендациях также отмечено постепенное ужесточение требований к этому показателю, и целевые уровни холестерина ЛПНП были снижены с $\leq 2,6$ ммоль/л до $\leq 1,8$ ммоль/л. Таким образом, с 2011 г. позиции европейских и американских липидологов стали унифицированными. Однако в Американских рекомендациях, вышедших в 2013 г., целевой уровень холестерина ЛПНП был отменен и сделан акцент на высоких и умеренных дозах статинов.

Что касается качества лечения больных высокого риска в отношении липидного обмена на

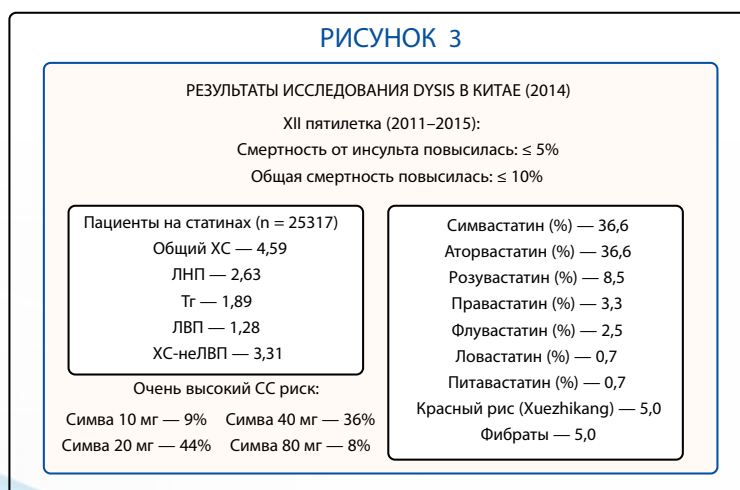
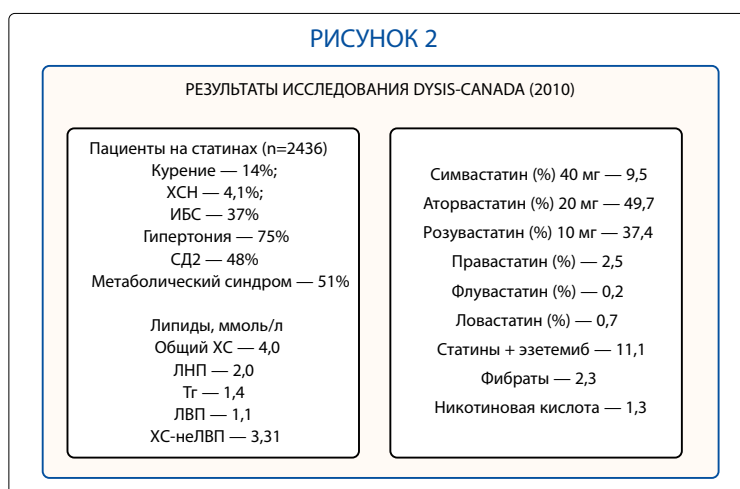
взгляд автора наиболее показательными являются результаты исследования DYSIS-Canada, опубликованные в 2010 г. Из данного исследования видно, что по структуре факторов риска в канадской популяции доминируют метаболические факторы риска – гипертония, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром. В то же время, поскольку канадские врачи применяют больше аторвастатина в дозе 20 мг/сут. (почти 50% назначений), мы видим, что средние уровни липидов почти у 2,5 тыс. пациентов, принимающих статины, достаточно оптимистичны, что видно из информации, пред-

ставленной на рисунке 2. В структуре назначений при липидснижающей терапии доминирует аторвастатин, на втором месте синтетический розувастатин, в меньшей степени – симвастатин и другая терапия. Особенности лечения пациентов с дислипидемиями в Канаде – достаточно большой процент назначений комбинированной терапии статинами с эзетимибом.

Большой интерес специалистов в 2014 г. вызвали результаты части исследования DYSIS, проведенной в Китае (рис. 3). Было установлено, что в структуре назначений статинов в этой стране одинаковая доля приходится на аторвастатин и симвастатин, в меньшей степени розувастатин, статины более ранних поколений практически не используются. Показатели уровня липидов более чем у 25 тыс. китайских пациентов, принимавших статины в течение 3 месяцев, представлены на рисунке 3. В отношении качества лечения больных очень высокого риска мы видим, что дозы статинов, эквивалентные симвастатину в дозировке 20 и 40 мг, составляют 44 и 36% соответственно.

В среде специалистов Американские рекомендации получили еще другое название NCEP ATP IV, что означает IV версию национальной образовательной программы по холестерину для взрослых 2013 г. (рис. 4). В Американских рекомендациях при первичной профилактике у пациентов, имеющих уровень холестерина низкой плотности более 4,9 ммоль/л, рекомендовано назначение высоких доз статинов или умеренных доз при наличии противопоказаний к использованию высоких доз. При уровне холестерина ЛПНП менее 4,9 ммоль/л или при наличии у пациентов сахарного диабета 1-го или 2-го типа, если возраст пациентов составляет 40–75 лет, назначают либо умеренные, либо высокие дозы статинов при отсутствии противопоказаний. Врачам также рекомендуется подсчитать 10-летний сердечно-сосудистый риск, и, если он превышает 7,5%, для больных в возрасте 40–75 лет назначают опять же умеренные или высокие дозы статинов.

На наш взгляд, положительной чертой Американских рекомендаций является четкое разделение пациентов на 4 группы для лечения статинами (рис. 5). Первую группу составляют пациенты с клинически выраженным атеросклерозом, т.е. фактически люди, включаемые в рандомизированные клинические исследования статинов. Вторую группу составляют пациенты с наследственной гиперхолестеринемией, име-



ющие очень высокие уровни холестерина. В третью группу входят пациенты с сахарным диабетом с достаточно широким диапазоном уровня холестерина ЛПНП. И наконец, четвертая группа – группа первичной профилактики с широким диапазоном уровня холестерина ЛПНП и 10-лет-

ним сердечно-сосудистым риском, превышающим 7,5%.

Вторичная профилактика в Американских рекомендациях проводится взрослым старше 21 года, являющимся кандидатами на терапию статинами (рис. 6). При этом для назначения статинов у таких пациентов должны быть выявлены

клинические признаки атеросклероза сонных, коронарных, периферических артерий. Пациентам моложе 75 лет рекомендованы высокие дозы статинов, а при наличии противопоказаний для этого – умеренные дозы. Пожилым пациентам старше 75 лет обычно назначают умеренные дозы при наличии противопоказаний к назначению высоких доз.

В отношении доказательной базы терапии статинами в Американских рекомендациях, как мы уже обсуждали, целевые уровни холестерина ЛПНП были отменены. Эта отмена была обоснована данными, полученными в результате рандомизированных клинических исследований. Нужно обратить внимание, что применение высоких доз статинов получило наиболее высокий уровень доказательности IA. Такой же класс и уровень доказательности применим для назначения умеренных доз пациентам с выявленным атеросклерозом, имеющим противопоказания к применению высоких доз этих препаратов (рис. 7). Несколько менее высокий уровень доказательности имеют другие рекомендации: необходимость взвесить риск соотношения пользы и риска возникновения побочных эффектов при назначении высоких или умеренных доз статинов у пациентов с атеросклерозом в возрасте старше 75 лет (IIaB), а также – исключение вторичных причин у лиц с выраженной гиперхолестеринемией, а также у лиц с изолированной или комбинированной высокой гипертриглицеридемией (IB).

Следующий вопрос – применимость Американских рекомендаций в реальной практике. Его можно рассмотреть на американской популяции пациентов (рис. 8). Если оценить распределение факторов сердечно-сосудистого риска в США за 2013–2014 гг., становится очевидно, что основными из них являются нарушение диеты, избыточная масса тела и ожирение. В меньшей степени – гипертония и гиподинамия, курение. В то время как дислипидемия среди них является наименее значимой – 13,8%. При этом в сердечно-сосудистую смертность гиперлипидемии вклад совсем не вносят. Из данных исследования NHANES видно, что с 1999 до 2008 г. средний уровень холестерина ЛПНП у американцев снизился на 7 мг/дл (или на 0,18 ммоль/л). Это эффект активного внедрения терапии статинами, прежде всего аторвастатином, в первичной и вторичной профилактике. Как видно, за этот период назначение статинов увеличилось на 79%, а смертность из-за сердечно-сосудистых причин снизилась на 31%.

Нужно отметить общие положения между Европейскими и Американскими рекомендациями (рис. 9). Это в первую очередь акцент на то, что холестерин ЛПНП («плохой» холе-

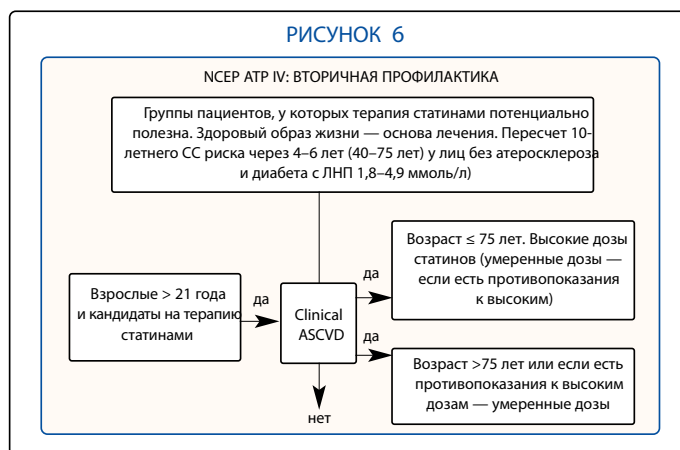
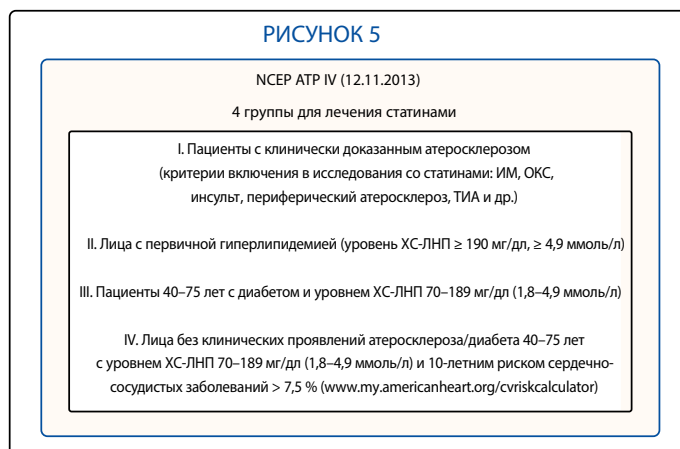
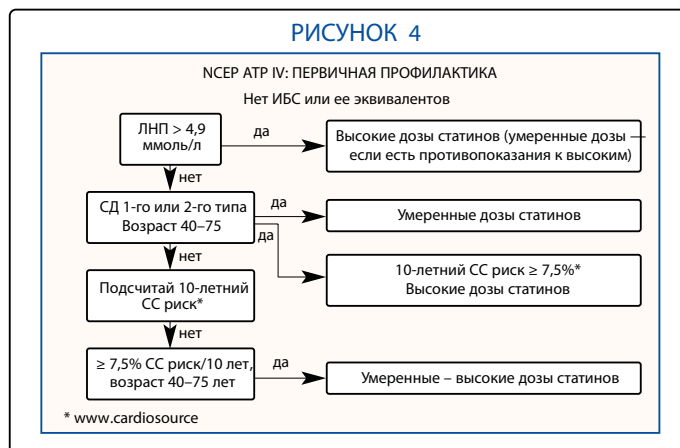


РИСУНОК 7

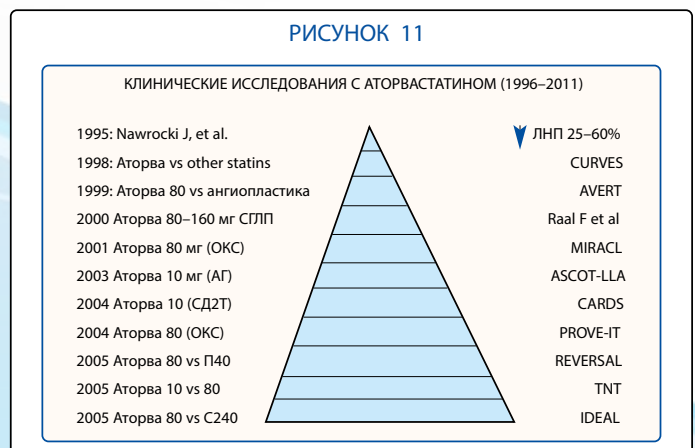
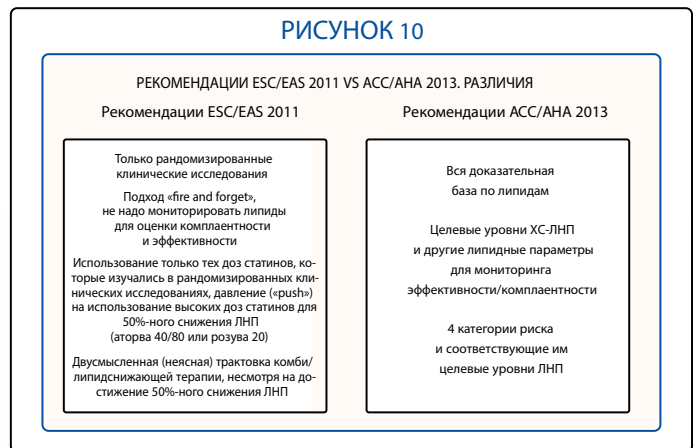
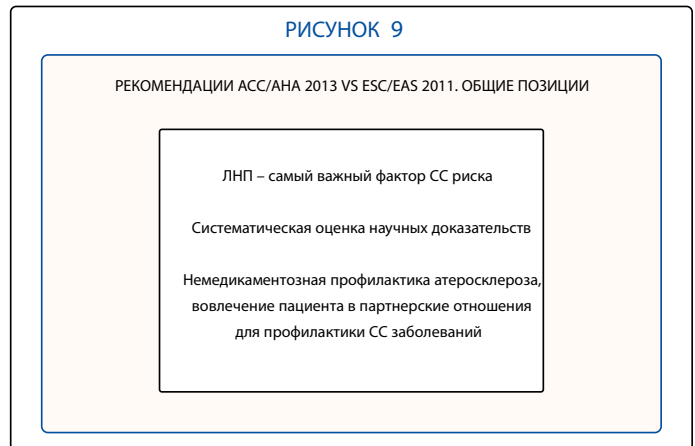
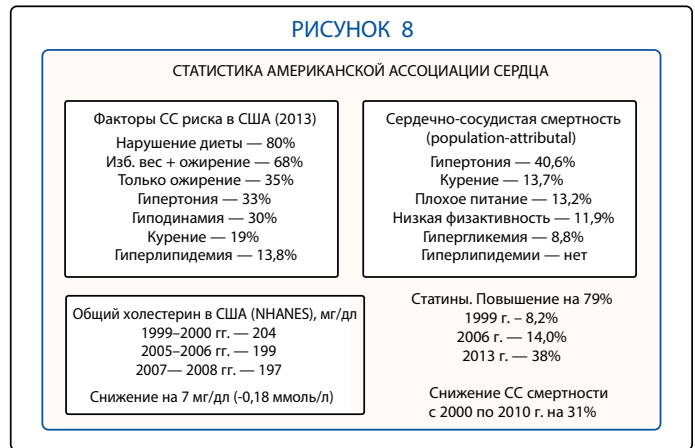
НСЕР АТР IV: ТЕРАПИЯ СТАТИНАМИ

Рекомендации	Класс	Уровень
Целевые уровни — никаких рекомендаций	–	–
Высокие дозы статинов у больных с клиническими проявлениями атеросклероза	I	A
Если высокие дозы противопоказаны у больных с документированным атеросклерозом — назначь умеренные дозы статинов	I	A
У пациентов > 75 лет с клиническими проявлениями атеросклероза необходимо взвесить риск пользы/побочных эффектов назначения высоких/умеренных доз статинов	IIa	B (16,20–43)
У пациентов с уровнем ХС-ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л и Тг $> 5,6$ ммоль/л – исключи вторичные причины	I++	B (44,45)

стерин) является самым главным фактором сердечно-сосудистого риска. Кроме того, как в одних, так и в других рекомендациях была проведена систематическая оценка научных доказательств и сделан акцент на немедикаментозной профилактике атеросклероза и необходимости вовлечения пациентов в партнерские отношения для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

В то же время Европейские и Американские рекомендации имеют также различия между собой. Они представлены на рисунке 10. Это доказательная база рекомендаций: для Американских – рандомизированные клинические исследования, для Европейских – вся доказательная база по липидам. Подход «Fire and forget» – «Выстрелить и забыть» означает отсутствие необходимости мониторировать уровень липидов после назначения статинов. Он вызвал основную критику научной общественности и клинических липидологов. Фактически это первый официальный конфликт в липидологии между наукой и повседневной клинической практикой. Другая отличительная черта Американских рекомендаций – акцент на применение высоких доз статинов. Кроме того, на наш взгляд, в Американских рекомендациях присутствует двусмысленная трактовка комбинированной липидснижающей терапии, несмотря на достижение пациентами 50%-ного снижения холестерина ЛПНП. Среди особенностей европейских рекомендаций можно выделить наличие 4 категорий сердечно-сосудистого риска и соответствующих им целевых уровней холестерина ЛПНП; а также упор на необходимость использования целевых уровней холестерина ЛПНП и других липидных параметров для мониторинга эффективности/комплаентности терапии. Фактически это показатели, позволяющие врачу определить в повседневной практике – находится пациент у цели липидснижающей терапии или нет.

На рисунке 11 представлена пирамида основных клинических исследований с аторвастатином за последние 18 лет. Эта пирамида самодостаточна и здесь изучены практически все популяции больных с гиперхолестеринемией: бессимптомные, пациенты, получившие ангиопластику, пациенты, получающие высокие дозы аторвастатина (Raal F. et al., 2000), а также отдельные популяции – с острым коронарным синдромом (исследование MIRACL), больные с артериальной гипертензией (Ascot-LLA), пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (CARDS). Представлено также классическое исследование PROVE-IT 22, в котором была показана эффективность и безопасность высокой дозы

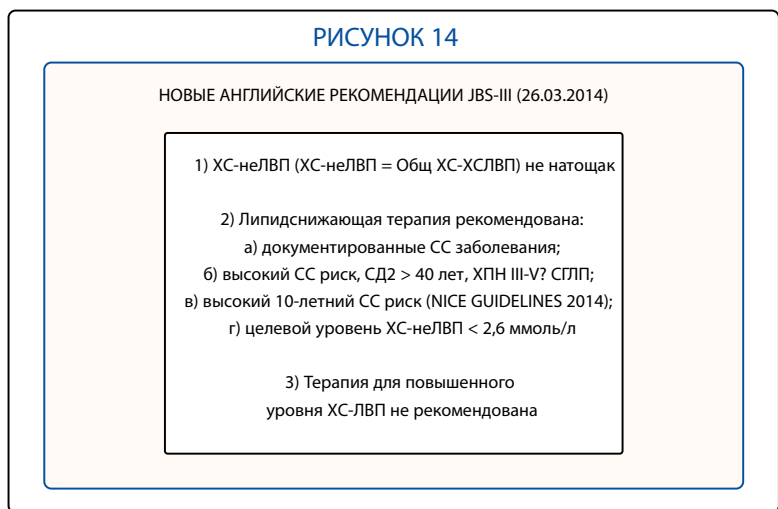
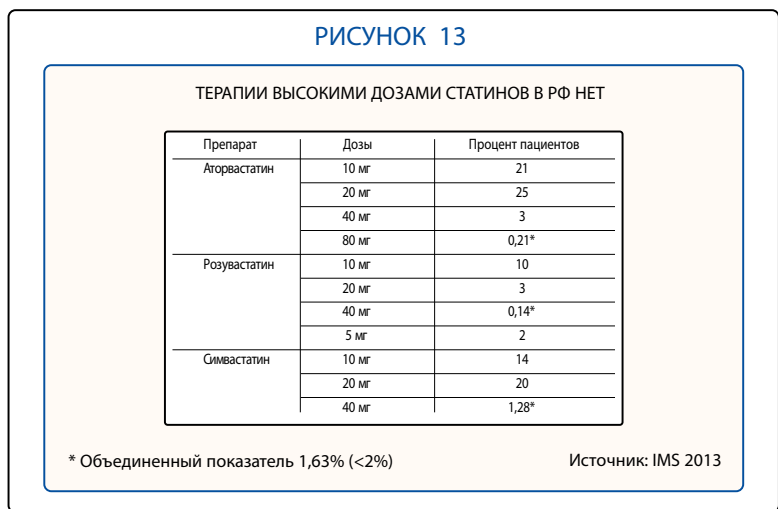
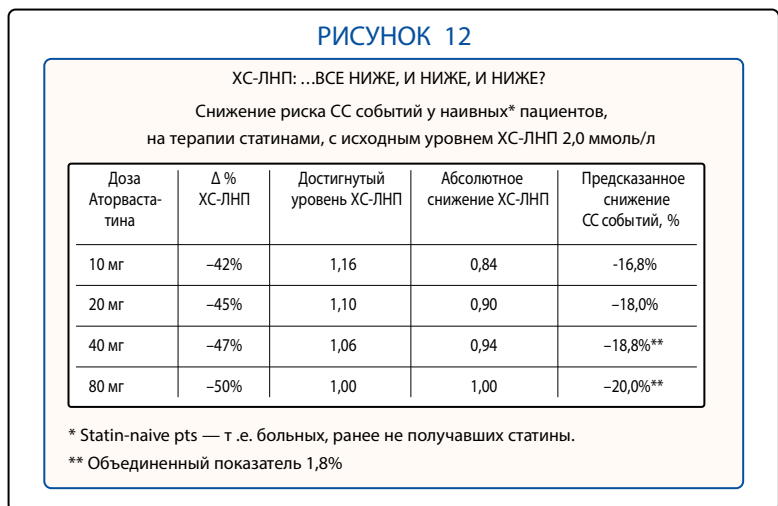


оригинального аторвастатина (80 мг) и классические исследования пациентов с ишемической болезнью сердца после инфаркта миокарда – TNT и IDEAL. Вся линейка дозировок аторвастатина от 10 до 80 мг подтвердила эффективность и безопасность этого препарата, и хотелось бы подчеркнуть, что именно исследования с аторвастатином стали основой для формирования климата рекомендаций в Америке и Европе за последние 15 лет.

Важный вопрос – насколько целесообразно снижение уровня холестерина ЛПНП почти до нуля? Здесь хотелось бы обратить ваше внимание на публикацию Алана Снайдермана, который в проведенном мета-анализе показал, что переход с дозы аторвастатина 40 мг на 80 мг у пациентов с исходным уровнем холестерина около 2 ммоль/л дает очень небольшой выигрыш в снижении предсказанных сердечно-сосудистых событий – всего 1,8%. Поэтому мы убеждены, что для первичной профилактики стартовая и поддерживающая доза аторвастатина составляет 20 мг/сут., а не 10 мг/сут. А доза, необходимая для вторичной профилактики, – 40 или 80 мг/сут., что соответствует опубликованным Американским рекомендациям.

К сожалению, терапия статинами в России не идеальна (рис. 13). По данным IMS, интенсивную терапию статинами (аторвастатин 80 мг/сут., розувастатин 40 мг/сут., симвастатин 40 мг/сут.) получают суммарно менее 2% пациентов. Именно поэтому в нашей стране очень большие резервы по достижению целевых уровней холестерина ЛПНП, и фактически нам необходимо перевооружение – переключение пациентов высокого риска с низкодозовой терапии статинами на терапию в средних и высоких дозах.

В заключение хотелось бы анонсировать выход новых Английских рекомендаций JBS-III, которые были опубликованы в Великобритании 26 марта 2014 г. В этих рекомендациях уже появилась новая цель – холестерин неЛВП. Этот показатель может определяться у пациентов не натошак. Он более универсален и отражает весь спектр липидных нарушений у пациентов как исходно, так и в ходе длитель-



ной терапии статинами. Целевые группы пациентов, которым рекомендована липидснижающая терапия, согласно этим рекомендациям, перечислены на слайде 14. Хотелось бы обратить ваше внимание, что целевой уровень холестерина неЛВП должен быть ниже 2,6 ммоль/л. Еще одна очень важная позиция этих рекомендаций состоит в том, что проведение лечения для повышения уровня холестерина ЛПВП не рекомендуется. ■

Впервые опубликовано в «Специализированном медицинском журнале», №2, 2014 г., стр. 86–93.

Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания: патофизиология и лечение в условиях первичного звена здравоохранения



Шилов А.М., Осия А.О.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

В последние годы исследователи в различных областях теоретической и практической медицины пристальное внимание уделяют проблеме дефицита магния и его роли в формировании различных патологических состояний органов и систем человеческого организма.

Дефицит магния – снижение концентрации магния внутри клетки.

В настоящее время установлено, что в странах Европейского союза сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной каждого второго летального исхода во взрослой популяции, что составляет более 1,9 млн. смертей в год. Согласно прогнозам экспертов ВОЗ последних лет, ССЗ в 2010–2015 гг. займут лидирующее место в структуре летальности в социально-значимой группе населения в большинстве экономически развитых стран мира, и уже в 2015 г. эта цифра достигнет 20 млн. человек.

По данным Фремингемского исследования, проводившегося в течение 20 лет, 12% всех случаев естественной смертности приходится на внезапную смерть. В 70% случаев причиной внезапной сердечной смерти являются развившиеся фатальные нарушения ритма сердечной деятельности – аритмогенная

смерть вследствие патологически измененного внутриклеточного электролитного баланса (дефицит магния и калия). Подобная статистика стала побудительным мотивом для изучения биологической роли макро- и микроэлементов, в частности калия и магния, их участия в возникновении функциональных расстройств и роли в этиологии и патогенезе различных заболеваний ССС. Особое внимание уделяется калию и магнию – одним из наиболее распространенных катионов в организме. Важность их оптимального взаимного баланса для нормальной жизнедеятельности человеческого организма в настоящее время постулирована и является отправной константой в изучении электролитного баланса организма человека [1, 2, 5, 10, 12].

Калий и магний в ионизированной форме представляют собой положительные ионы – катионы, соответственно с одним (K^+) и двойным положительными зарядами (Mg^{++});

являются одними из самых распространенных элементов на земле. Особенно много калия и магния в воде Мирового океана, которая по электролитному составу близка к сыворотке крови.

Нормальный уровень магния в организме признан основополагающей константой, контролирующей здоровье человека. При изучении внутриклеточной молекулярной биокинетики установлено наличие не менее 290 генов и белковых соединений в последовательности генома человека, которые способны связывать магний как кофактор множества ферментов, участвующих в более чем 300 внутриклеточных биохимических реакциях. Магний – естественный физиологический антагонист кальция; универсальный регулятор биохимических и физиологических процессов в организме, обеспечивает гидролиз АТФ, уменьшая разобщение окисления и фосфолирования; регулирует гликолиз, уменьшает

накопление лактата; способствует фиксации K^+ в клетках, обеспечивая поляризацию клеточных мембран. Магний контролирует спонтанную электрическую активность нервной ткани и проводящей системы сердца; нормальное функционирование кардиомиоцита на всех уровнях клеточных и субклеточных структур – универсальный кардиоцитопротектор (рис. 1).

Ионы магния способны образовывать обратимые хелатоподобные соединения с органическими веществами, обеспечивая возможность их участия в разнообразных биохимических реакциях и активируя более чем 300 ферментов. В роли кофактора магний принимает участие во многих ферментативных процессах, в частности в гликолизе и гидролитическом расщеплении АТФ. Находясь в комплексах с АТФ, магний обеспечивает высвобождение энергии через активность Mg^{++} -зависимых АТФ-аз. Согласно закону единообразия действия, магний, контролируя АТФ-зависимые реакции, является необходимым элементом практически для всех внутриклеточных энергообразующих и энергопотребляющих процессов различных органов и систем человеческого организма.

В качестве кофактора пируватдегидрогеназного комплекса магний обеспечивает поступление продуктов гликолиза в цикл Кребса и этим препятствует накоплению лактата. Некоторые реакции самого цикла (например, превращение цитрата и α -глутарата) также находятся под контролем магния. Роль магния в анаболических процессах проявляется в синтезе и распаде нуклеиновых кислот, синтезе белков, жирных кислот и липидов, в частности фосфолипидов, через соучастие в синтезе циклической АМФ.

Магний является естественным физиологическим антагонистом ионов кальция (Ca^{++}), конкурирующим с ним, в отличие от блокаторов быстрых и медленных кальциевых каналов, не только в структуре клеточной мембраны, но и на всех уровнях внутриклеточной системы. В мышечной клетке магний, конку-

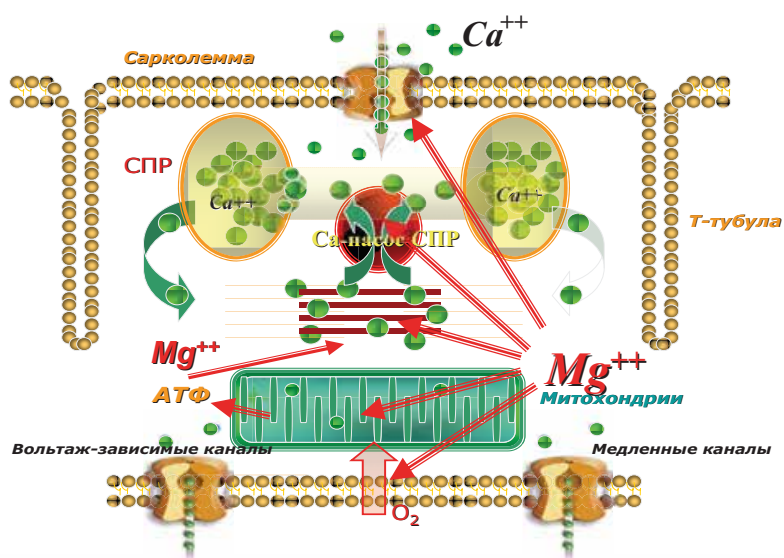


Рисунок 1. Магний – физиологически антагонист кальция (цитопротектор)

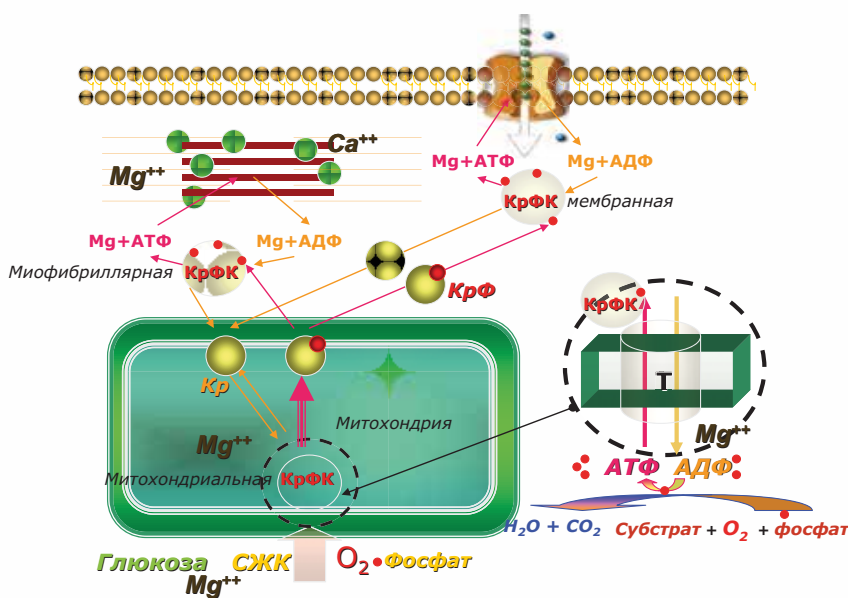


Рисунок 2. Схема участия Mg^{++} в синтезе и транспортировке фосфатной энергии внутри кардиомиоцита: Кр – креатин, КрФ – креатинфосфат, КрФК – креатинфосфокиназа

рируя на каналах сарколеммы, сдерживает «триггерный» вход кальция внутрь клетки, вызывающий сокращение миофибрилл, непосредственно вытесняет его из связи с тропонином С, что регулирует сократительное состояние кардиомиоцита. На подобной конкуренции основано ингибирование реакций в нервной и эндокринной системах, инициированных кальцием. При изменении внутриклеточного соотношения Ca/Mg и преобладании кальция происходит активация Ca -чувствительных протеаз и липаз, приводящая к повреждению мембран; благодаря антагонизму

Ca^{++} Mg^{++} выступает как цитопротективный фактор. Аналогичным механизмом обусловлена способность магния уменьшать разобщение внутриклеточного «дыхания» и окислительного фосфорилирования в митохондриях и потребность клетки в кислороде, вследствие чего уменьшаются непроизводительные потери энергии в виде тепла, увеличивается КПД синтеза АТФ (рис. 2).

Магний способствует уменьшению Ca^{++} -зависимой передачи импульса в нервных окончаниях, препятствуя высвобождению медиаторов пресинаптической мембраной и активируя обратный их захват.

Так, в адренергических синапсах он обеспечивает инактивацию и резервирование норадреналина путем связывания его в гранулах (этот процесс опосредован также через Mg^{++} -зависимую Na^+ - K^+ -АТФ-азу, ответственную за обратный захват катехоламинов симпатическими нейронами), а в нервно-мышечных синапсах тормозит зависящее от поступления кальция высвобождение ацетилхолина. Существенное влияние на сокращения различных гладких мышц магний оказывает через торможение высвобождения гистамина из тучных клеток.

Антагонизмом с кальцием связано снижение под действием ионов магния АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и подавление других кальцийзависимых реакций в каскадах коагуляции крови.

Внутриклеточная биодоступность магния в организме регулируется рядом генов, контролирующих «сборку» и функционирование белков на поверхности клеточных мембран, осуществляющих роль рецепторов или ионных каналов, среди которых TRPM-6 (Transient Receptor Potential Cation Channel) и TRPM-7 являются наиболее важными. Белок TRPM-6 является ионным каналом, регулирующим транспорт двухвалентных катионов. TRPM-6, специфически взаимодействуя с другим Mg^{++} -проницаемым каналом – TRPM-7, способствует формированию («сборке») функциональных TRPM-/TRPM-7 протеиновых комплексов на поверхности клеточных мембран. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что изменения функционального состояния TRPM-7 под действием катехоламинов на фоне эмоционального стресса способствуют развитию внутриклеточного дефицита магния [2].

Наиболее общий эффект воздействия магния на любую ткань заключается в том, что ионы магния стабилизируют структуру транспортную РНК, контролирующей общую скорость ресинтеза белков. При дефиците магния происходит дестабилизация транспортных – некодирующих РНК (увеличивается

число дисфункциональных молекул РНК), что сопровождается снижением и замедлением скорости синтеза белковых структур клеток с относительным преобладанием процессов апоптоза (один из механизмов старения). «Ионная гипотеза» старения предполагает наличие нарушений внутриклеточных механизмов обмена кальция/магния, ведущих к нарушению реологических свойств крови (повышенная агрегационная активность тромбоцитов, повышенная жесткость мембран эритроцитов и снижение их подвижности), повышению коагуляционного потенциала крови, атерогенезу, что свойственно для людей пожилого возраста. Биологические изменения, связанные со старением организма, обусловлены накоплением образующихся свободных радикалов в результате истощения антиоксидантной системы на фоне дефицита магния, которые вызывают окисление липидов низкой плотности, перекисное окисление липидов клеточных мембран, аминокислот в белках клеточных рецепторов (инсулинорезистентность). Y. Rayssiguier и соавт. (Франция, 1993) показали, что у животных с дефицитом магния увеличивается чувствительность к оксидативному стрессу, чувствительность тканей к окислению, что сопровождается увеличением продуктов перекисного окисления липидов, накопление которых способствует раннему «старению» клеток (в частности эндотелиальные клетки) [1–4, 13].

Ионы магния играют важную роль в процессах мембранного транспорта и электролитного баланса, требующих больших энергозатрат. Связываясь с клеточными, митохондриальными и другими внутриклеточными мембранами, ионы магния регулируют их проницаемость для других ионов, в частности для калия. Ионы магния имеют особое значение в поддержании трансмембранного потенциала. Активируя Mg^{++} -зависимую Na^+ - K^+ -АТФ-азу, они определяют работу K^+ / Na^+ -насосов, осуществляющих накопление калия внутри клетки и выведение натрия в межклеточное

пространство, обеспечивая таким образом поляризацию и стабильность мембраны. Ионы магния являются регуляторами внутриклеточного электролитного баланса (Ca^{++} , Na^+ , K^+ , Cl^-) через энергетическое обеспечение ионных каналов клеточных, митохондриальных мембран и мембран саркоплазматического ретикула (СПР) путем активации Mg -зависимой Na^+ - K^+ - Ca^{++} -АТФ-азы.

Регуляцией электролитного баланса в клетке (наряду с влиянием на энергетический обмен) объясняется способность магния подавлять автоматизм, проводимость и возбудимость, увеличивать абсолютную и укорачивать относительную рефрактерность в тканях, обладающих всеми или какими-то из этих функций, например, в миокарде, миомерии и др. [4, 5].

Принимая участие в высвобождении энергии, требующейся для функционирования мышечной клетки, и играя одну из главных ролей в сопряжении «сокращение – расслабление» миоцита, магний контролирует работу мышц, в частности миокарда. Акт сокращения миоцита инициируется ионами кальция через активацию взаимодействия между четырьмя белками сократительного аппарата кардиомиоцита, с образованием актино-миозиновых мостиков и «гребущего» движения головок миозина, обеспечивающих последующее перемещение актиновых нитей вдоль миозина. Актин-миозиновый комплекс, обладая АТФ-азной активностью, в присутствии кальция и магния гидролизует АТФ и обеспечивает энергией сокращение мышцы, т.е. систолу сердца. Высвобождаясь из комплекса с АТФ по мере потребления последней, магний способствует выходу кальция из связи с тропонином С, в результате чего прекращается взаимодействие актина и миозина (начало диастолы). Избыточное количество цитоплазматического кальция реабсорбируется против градиента концентрации в полость продольных канальцев СПР с помощью Ca -насоса под влиянием Ca^{++} - Mg^{++} -

зависимой АТФ-азы СПР, а оттуда по градиенту концентрации – в цистерны СПР. Таким образом осуществляется регуляция ионами Mg^{++} цикла «систола – диастола» как за счет участия в энергетическом обмене, так и вследствие его прямого антагонизма с Ca^{++} .

Описанные механизмы играют важную роль в вазодилатирующей активности магния. Вазодилатирующая роль магния опосредуется через синтез циклической АМФ, являющейся мощным фактором вазодилатации, ингибирующее влияние на ренин-ангиотензиновую систему и симпатическую иннервацию, а также через усиление натрийуреза вследствие повышения почечного кровотока и активации простаглицлина.

В эксперименте было показано ингибирующее влияние магния на выброс эндотелина, повышение которого, сопровождая тромбоз коронарной артерии при инфаркте миокарда, приводит к выраженной локальной вазоконстрикции в зоне ишемического риска. В этих исследованиях документированы гипокоагуляционный эффект магния через инактивацию протромбина, тромбина, фактора Кристмаса, проконвертина и плазменного компонента тромбопластина, а также его антиагрегантное действие на форменные элементы крови (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты) [8].

Важную роль магний играет в обеспечении нормальной структуры и функции нервных клеток, что позволяет ему контролировать деятельность как периферической, так и центральной нервной системы, включая психоэмоциональную сферу. Имеются указания на его способность увеличивать устойчивость организма к стрессу.

Среди метаболических функций, проявляющихся на уровне целостного организма, необходимо подчеркнуть его роль в поддержании нормального липидного спектра крови, участие в обеспечении ответа тканей на инсулин и торможение гормона паразитовидной железы [3, 5, 7, 8, 12].

Несмотря на то, что магний широко распространен в природе, его дефицит среди населения земного шара встречается достаточно часто. По данным ВОЗ, дефицит магния занимает одно из ведущих мест в патологиях человека, вызванных нарушениями минерального обмена (марганца, йода, цинка, меди, кальция) и, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, регистрируется как отдельное заболевание – Е 61.2. Достоверное выявление недостатка магния представляет определенные трудности, в связи с чем его диагностика на практике нередко проводится на основании клинических признаков. Скрининговые исследования, проведенные в США, показали, что гипомagneзиемия (уровень сывороточного Mg^{++} ниже 0,74 ммоль/л) встречается в 47,1% случаев, а клинические признаки дефицита магния (Mg^{++} внутри клетки ниже 1,6 ммоль/л) выявляются более чем у 72% взрослых американцев.

В России, по данным эпидемиологических исследований, около 30% жителей получают в день менее 70% суточной дозы магния, при этом дефицит магния манифестирует значительно чаще у женщин, чем у мужчин [1, 2].

Статистика показывает: 40% пациентов, находящихся в стационарах, имеют дефицит магния, в 70% случаев дефицит магния регистрируется у больных в блоках интенсивной терапии, в 90% – имеет место у больных с ОКС. Таким образом, многочисленные экспериментальные исследования, клинические наблюдения конца XX и начала XXI в. указывают на высокую частоту (до 70% и более) участия дефицита магния в патогенезе и прогрессировании ССЗ, что диктует необходимость включения препаратов магния в комплексное лечение различных заболеваний, сопряженных с метаболическими нарушениями углеводного и липидного обменов.

Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что в регионах, где пища и питьевая

вода (жесткая вода) богаты магнием, значительно реже регистрируют пациентов с признаками метаболического синдрома (МС) (АГ, СД 2-го типа, атерогенная дислипидемия, инсулинорезистентность), соединительнотканной дисплазией, синдромом удлиненного интервала QT. Низкий уровень свободного цитозольного магния и высокий уровень свободного внутриклеточного кальция ассоциируются с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией не только при АГ и СД 2-го типа, но и при изолированной атерогенной дислипидемии, ожирении, гиперкоагуляционных состояниях и у пожилых людей [3, 9, 13].

По этиологии и причинам выделяют первичный и вторичный дефицит магния: первичный (конституционный, латентный) дефицит магния обусловлен дефектами в генах, ответственных за трансмембранный обмен магния в организме, клинически проявляется судорожным синдромом (спазмофилия), конституционной тетанией или нормокальциевой тетанией на фоне нормального содержания магния в сыворотке крови; вторичный дефицит магния обусловлен социальными условиями и образом жизни, экологической обстановкой и особенностями питания, различными стрессорными ситуациями и заболеваниями.

Причины магниевое дефицита, связанные с условиями жизни:

1. Стресс – острый и хронический (особенно!!!): по данным Министерства здравоохранения и социального развития России, около 80% населения РФ проживают в условиях хронического стресса.
2. Напряженная физическая работа и физическое перенапряжение.
3. Злоупотребление алкоголем.
4. Воздействие высоких температур (жаркий климат, горячие цеха, избыточное посещение парных бань).
5. Беременность и лактация.
6. Гормональная контрацепция.

Причины магниевого дефицита, связанные с питанием:

1. Потребление продуктов с ограниченным содержанием магния (мясо, птица, картофель, молоко и молочные продукты).
2. Потребление продуктов с высоким содержанием животных жиров и белков, фосфора, кальция, которые угнетают (препятствуют) абсорбции магния в ЖКТ.

Причины магниевого дефицита, связанные с патологическими процессами:

1. Нарушения абсорбции в ЖКТ в связи с заболеваниями или возрастными изменениями (синдром малой абсорбции – болезнь Крона, хронический дуоденит, дисбактериоз, неспецифический язвенный энтероколит и т.д.).
2. МС, НТГ, СД 2-го типа (инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипергликемия).

Причины магниевого дефицита, связанные с эндокринными расстройствами:

1. Гиперкатехоламинемия.
2. Гиперальдостеронизм.
3. Гиперкортицизм.
4. Гипертиреоз.
5. Гиперпаратиреоз.
6. Причины магниевого дефицита, связанные с ССЗ:
7. ОКС.
8. ХСН.
9. Ятрогенные причины магниевого дефицита:
10. Передозировка сердечных гликозидов.
11. Злоупотребление диуретиками.
12. Гормональная контрацепция.
13. Применение глюкокортикоидов.
14. Цитостатическая терапия.

Следует отметить, что негативную роль в недостатке магния играют продукты питания типа фаст-фуд. В Москве приказом Департамента здравоохранения от 2003 г. запрещено продавать в школьных буфетах продукты, содержащие вытеснители магния: кока-кола, спрайт, чипсы, сушеные

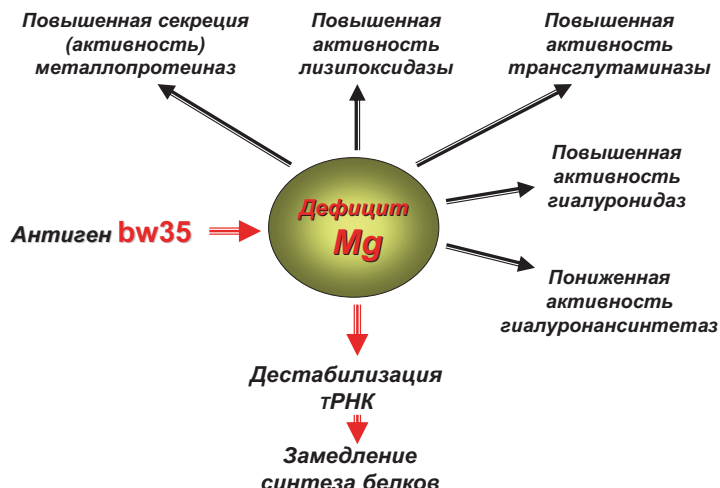


Рисунок 3. Предполагаемые механизмы участия дефицита магния в формировании нДСТ

кальмары и другие пересоленные продукты, т.к. соль (NaCl) способствует активному выведению магния из организма и ингибирует его вхождение в клетку.

Существенное количество магния может теряться при обильном потоотделении, тепловой нагрузке и избыточной физической работе, достигая 15%, в то время как в обычных ситуациях потеря не превышает 1,5 мг/сут.

По данным различных эпидемиологических исследований, дефицит магния – довольно частое явление в широких слоях населения. В наших исследованиях среди больных с ОКС дефицит магния имеет место в 90% наблюдений, среди пациентов, находящихся в блоке интенсивной терапии, – в 70% наблюдений, в 63% – у лиц с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²) и в 40% случаев – среди пациентов, находящихся в различных стационарах.

Дефицит магния – снижение концентрации магния в эритроците менее 1,6 ммоль/л, о гипомagneмии принято говорить при снижении концентрации магния в плазме крови менее 0,6 ммоль/л. Дефицит магния – синдром, обусловленный снижением внутриклеточного содержания магния в различных органах и системах, множество симптомов которого свидетельствуют о мультиорганных нарушениях функционального состояния целостного организма. Среди различных возрастных групп населения дефицит

магния проявляется в виде четырех основных клинических блоков – сердечно-сосудистый, висцеральный, церебральный и мышечно-татический.

Дефицит магния проявляется множеством симптомов и синдромов: синдром удлиненного интервала QT, или автономная кардионейропатия, манифестирует наличием сердечных аритмий различных градаций и повышением АД; метаболический синдром – формированием инсулинорезистентности; синдром хронической усталости – снижением умственной, физической работоспособности, нарушением сна; венозный тромбозмобилизм – склонностью к тромбообразованию; астматический статус – спастическими сокращениями гладких мышц бронхов; тетаноидный, судорожный синдром – сокращениями скелетной мускулатуры, матки, кишечника.

Соединительная ткань, составляющая около 50% массы тела, является одним из четырех основных типов тканей человеческого организма (эпителиальная, мышечная, нервная), в синтезе и функционировании которой принимают активное участие ионы магния на молекулярно-генетическом уровне (рис. 3). В литературном обзоре [Торшин И.Ю., Громова О.А., 2008] достаточно детально и убедительно представлена роль дефицита магния в формировании недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ), являющейся основой

синдрома ДСТ. Клинико-морфологические проявления синдрома ДСТ весьма разнообразны, сопровождаются изменениями со стороны костного скелета (деформация грудной клетки, опорно-двигательного аппарата – склонность к подвывихам, плоскостопие, сколиоз позвоночника, непропорционально длинные конечности), мышечной ткани (предрасположенность к бронхолегочной, васкулярной патологии и нарушениям функции ЖКТ), нервной ткани и сердечно-сосудистой системы. Поражения соединительной ткани ССС весьма разнообразны: пролапс створок клапанов сердца, наличие дополнительных хорд в полостях сердца, склонность к формированию высоких цифр АД, венозной недостаточности – варикозная болезнь, нарушения гемостаза [2, 4, 6].

Данные многочисленных исследований указывают на хронический дефицит ионов магния как причину возможных патогенетических механизмов неправильного формирования соединительнотканых структур с хаотическим расположением коллагеновых волокон, являющихся основным морфологическим признаком клинических проявлений дисплазии соединительной ткани, которая проявляется в виде пролапса створок клапанного аппарата сердца, синдрома удлинённого интервала QT [2, 4].

Синдром удлинённого интервала QT, представляющий собой сочетание удлинённого интервала QT стандартной ЭКГ и угрожающих жизни полиморфных желудочковых тахикардий (torsade de pointes), часто вызванных эмоциональным стрессом или физической нагрузкой, может быть наследственным (идиопатическим) или приобретённым (вторичным).

При исследовании генеза аритмий как основного фактора летальности при ОКС и инфаркте миокарда в первые часы его развития актуальным является изучение механизмов приобретённого (вторичного) синдрома удлинённого интервала QT. Острая ишемия миокарда – «аварийная» ситуация,

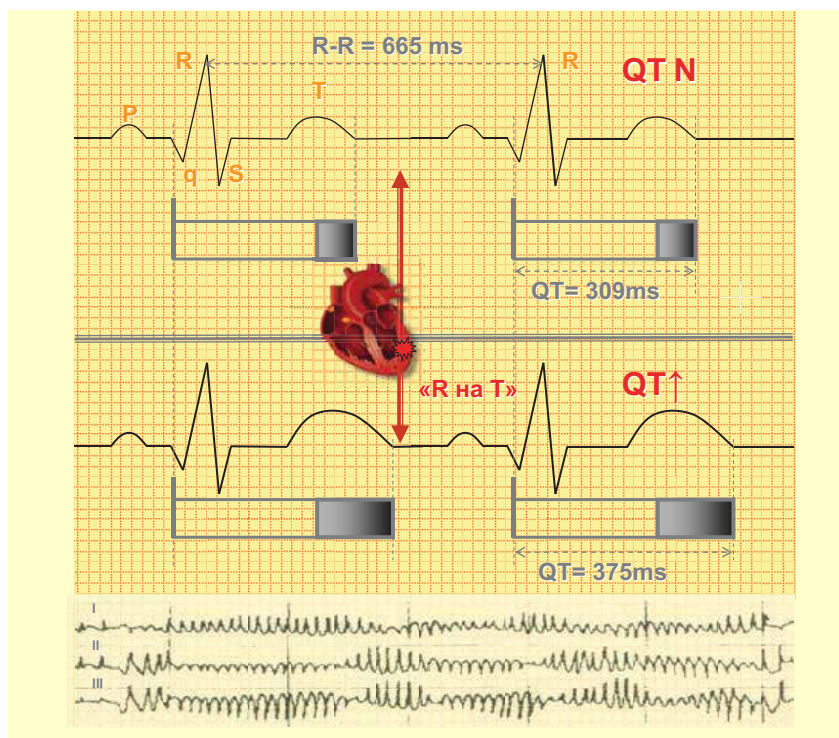


Рисунок 4. Схема формирования синдрома удлинённого интервала QT

одним из компонентов которой являются нарушения электролитного баланса в кардиомиоците (потеря магния), ведущие к удлинению интервала QT на ЭКГ, электрической гетерогенности миокарда и тяжёлым, нередко фатальным нарушениям ритма сердечной деятельности.

При удлинении интервала QT происходит приближение ранней фазы к потенциальному эктопическому очагу с развитием феномена «R на T» с последующим возникновением тахикардии или фибрилляции желудочков, что может послужить причиной внезапной смерти (рис. 4).

В нашем ретроспективном анализе 100 историй болезни пациентов, умерших в первые сутки развития ОИМ в результате нарушений ритма сердечной деятельности (т.е. ВСС), в 92% случаев имело место удлинённое измеренное интервала QT, которое превышало QTдолж. на 27,4%, свидетельствующее о выраженной электрической гетерогенности миокарда как источника нарушения ритма сердца, что документировалось при ЭКГ-мониторировании в 68% наблюдений желудочковой экстраси-

столий, в 32% – пароксизмами желудочковой тахикардии (синдром удлинённого интервала QT), в 17 случаях закончившееся зарегистрированной желудочковой фибрилляцией миокарда.

Основной причиной ВСС у пациентов, страдающих ИБС, являются нарушения ритма сердечной деятельности, вызванные электролитными нарушениями в клетке в сторону увеличения внутриклеточной концентрации Ca^{++} и уменьшения внутриклеточной концентрации K^{+} и Mg^{++} на фоне острой коронарной недостаточности. Подобное нарушение внутриклеточного баланса электролитов клинически проявляется приступами сердцебиения с обмороками или потерей сознания, манифестацией на ЭКГ в виде удлинённого интервала QT, желудочковыми аритмиями, нередко переходящими в фибрилляцию желудочков, что и является причиной ВСС. Пероральный прием препаратов магния (*Магнерот 3 г/сут.*) уменьшает длительность интервала QT и предупреждает нарушения ритма сердечной деятельности.

В рамках масштабной стратегической кампании в области

здравоохранения РФ, которая проводится специалистами с целью сохранить здоровье населения и предотвратить прогрессирование хронической патологии сердечно-сосудистой системы, большое внимание уделяется модификации образа жизни, а также рациональному питанию. Однако далеко не всегда при современном ритме жизни нам удается уделить своему рациону должное внимание и ежедневно включать в него продукты, богатые калием и магнием. Вместе с тем, следует помнить о важной роли, которую играют эти микроэлементы для нормального функционирования организма. Вот почему сегодня так актуален хорошо известный врачам первичного звена **Магнерот** – лекарственный препарат от европейского производителя – компании Wölgwag Pharma (Германия), таблетированная форма выпуска которого относится к безрецептурным лекарственным средствам. Учитывая высокую распространенность ССЗ в РФ, этот препарат по праву занимает важное место в лечебных рекомендациях врачей первичного звена. В настоящее время в клинической практике для купирования симптомов дефицита магния оптимальными препаратом магния является Магнерот (500 мг оротата магния – 32,8 мг Mg, Wölgwag Pharma, Германия) для перорального применения, из расчета 3 г/сут. (6 таблеток дробно).

Перспективным в клинической практике считается использование

препаратов на основе органических солей магния, характеризующихся более высокой биодоступностью и биоусвояемостью по сравнению с неорганическими солями. Оротат магния в отличие от неорганических оксида или сульфата магния более эффективен при коррекции дефицита магния, особенно у больных с ОКС и сердечной недостаточностью, протекающих с нарушениями ритма сердечной деятельности как насоса.

Препараты на основе солей магния с органическими кислотами, в которых анион кислоты служит «переносчиком магния» (лиганд) внутрь клетки, характеризуются высокой биодоступностью. В то же время, эти анионы – переносчики (лиганды) могут обладать и самостоятельными «целевыми» эффектами. Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты показал сходство оротата с рядом молекул метаболома человека (метаболом человека – совокупность всех низкомолекулярных веществ с молекулярной массой ≤1000 дальтон, находящихся в клетках и тканях организма) и рядом лекарственных веществ. Подобный хемоинформационный анализ подтверждает кардиопротекторный эффект клинического опыта в применении оротовой кислоты у кардиологических пациентов. Кардиопротективный эффект оротовой кислоты опосредован через регуляцию фермента N-ацетилглюкозаминтрансферазы, ингибирование внутриклеточной

фосфодиэстеразы и модулирование кофермента PQQ с противовоспалительным, антиоксидантным и нейропротекторным эффектами [6, 11].

Таким образом, дефицит магния в виде различных системных синдромов – частое явление в клинической практике врача первичного звена, является модифицируемым фактором риска ССЗ. При уровне магния в сыворотке крови ниже 0,5 ммоль/л имеют место различной степени тяжести нарушения со стороны центральной нервной системы; начиная с 0,2 ммоль/л – возникает угрожающая опасность для жизни вследствие клонических судорог что требует интенсивной заместительной терапии препаратами магния – Магнерот для перорального применения до 3–6 г/сут.

Данные литературы и наши наблюдения указывают на высокую частоту (от 40 до 50%) сочетания МС с дефицитом магния. Препараты магния в комплексной терапии ССЗ (Магнерот 3 г/сут.) проявляют плейотропные клинические эффекты: антиаритмогенный, гипокоагуляционный, антиатерогенный, способствуют более эффективному снижению ИР, лежащей в основе метаболических нарушений (нормализация гликемического, липидного профилей и реологических параметров крови), что суммарно ведет к снижению АД, профилактике атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений. ■

Список литературы

1. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния. М.: Медпрактика-М. 2006.
2. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. Новые технологии диагностики и коррекции дефицита магния. Обучающие программы Юнеско. М.: РСЦ Институт микроэлементов, 2006. С. 3–176.
3. Метаболический синдром. М.: «МЕДпресс-информ», 2007.
4. Нечаева Г.М., Яковлев В.М., Друк И.В., Тихонова О.В. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Лечащий врач. 2008. №6. С. 2–7.
5. Рачин А.П., Сергеев А.В., Михайкина О.В. Дефицит магния: возможности применения препарата магне В6 // Фарматека. 2008. №5. С. 54–60.
6. Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э. и др. Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротективные и кардиопротективные свойства лиганда магния // Фарматека. 2013. №13. С. 95–103.
7. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Артериальная гипертензия и ожирение. М.: «Реофарм», 2006.
8. Barbato J.E., Zuckerbraun B.S., Overbaus M. et al. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome // J. Physiol. Heart. Circ. 2005. Vol. 289. P. 228–236.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>
 Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», №2, 2014 г., стр. 156–161.

Состав препарата и форма выпуска:

1 таблетка содержит активное вещество - магния оротата дигидрат 500 мг (32,8 мг магния).

По 10 таблеток в блистере, по 2 или 5 блистеров в картонной коробке.

Фармакодинамика.

Магнерот® - препарат магния. Магний является важнейшим макроэлементом, принимает участие в более 300 ферментативных реакциях, регулирует проницаемость клеток и нервно-мышечную проводимость, необходим для обеспечения многих энергетических процессов, участвует в обмене белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. Магний принимает участие в процессе нервно-мышечного возбуждения, угнетая нервно-мышечную передачу. Особый интерес магний представляет как естественный физиологический антагонист кальция. Магний контролирует нормальное функционирование клеток миокарда; участвует в регуляции сократительной функции миокарда. В стрессовых ситуациях выводится повышенное количество свободного ионизированного магния, в связи с чем, дополнительное количество магния способствует повышению резистентности к стрессу.

Показания к применению:

В комплексном лечении и в качестве профилактики:

- ♥ инфаркта миокарда;
- ♥ стенокардии;
- ♥ аритмий сердца, вызванных дефицитом магния;
- ♥ спастических состояний, в том числе ангиоспазма;
- ♥ артериита, артериолита;
- ♥ атеросклероза;
- ♥ дислипидемий

Противопоказания:

- ♥ повышенная чувствительность к препарату и его компонентам;
- ♥ мочекаменная болезнь, нарушения функции почек;
- ♥ возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- ♥ диабетический кетоацидоз;
- ♥ цирроз печени с асцитом;
- ♥ гипотиреоз.

Побочное действие:

Со стороны пищеварительной системы:

- ♥ неустойчивый стул и диарея (при применении высоких доз), которые обычно проходят самостоятельно при снижении дозы препарата;

Лекарственные взаимодействия:

При одновременном приеме магний, входящий в состав Магнерота®, затрудняет абсорбцию железа, тетрациклина и натрия фторида, в связи с чем интервал между приемом данных препаратов должен составлять 2-3 часа.

Способ применения и дозы:

Таблетки следует принимать внутрь, запивая небольшим количеством жидкости. Продолжительность курса не менее 4-6 недель.

Прием Магнерота	Утренний прием	Дневной прием	Вечерний прием
1-я неделя	 2 таблетки	 2 таблетки	 2 таблетки
Последующая терапия 4-6 недель	 1 таблетка	 1 таблетка / или пропуск	 1 таблетка
При ночных судорогах мышц голени			 2-3 таблетки

Особые указания:

Магнерот® можно применять длительно, в течение всей жизни, при условии постоянного дефицита магния в организме пациента. Следует учитывать, что к дефициту магния в организме могут приводить заболевания желудочно-кишечного тракта; потребление пищевых продуктов со сниженным содержанием магния или повышенное потребление жиров, фосфато-содержащих безалкогольных напитков, повышенное потребление пищи; хронический алкоголизм (из-за уменьшения резорбции магния в почечных канальцах и усиления выведения магния из организма); прием некоторых лекарственных средств (пероральные контрацептивы, диуретики, миорелаксанты, глюкокортикостероиды, инсулин); состояния, требующие повышенного потребления магния (гиподинамия, стресс, особенно стресс-эффект шума, беременность).

Одними из причин нарушения метаболизма магния являются также длительный пост и диета, когда обычно пренебрегают потреблением минералов; чрезмерные физические нагрузки и связанное с этим потение, например, у спортсменов, приводит к потере магния, что еще более усугубляется потреблением рекомендованных для восстановления солевого баланса соледержащих напитков; прием витамина D для лучшего усвоения кальция, который является антагонистом магния.

Беременность и период лактации. Возможно применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) по показаниям, поскольку в эти периоды потребность в магнии значительно увеличивается. Если его содержание не сбалансировано, то это может привести к серьезным осложнениям, в том числе невынашиванию беременности.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Препарат Магнерот® не влияет на способность управлять автомобилем или использовать какие-либо машины и механизмы.

Условия отпуска из аптек:

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Регистрационное удостоверение

PK-LC-5№012405 от 02.10.2013

¹ <http://www.adm.nso.ru/Structure/oblsun/sgm/nii/obzmik.htm>
Информационно-аналитический обзор «Роль социально-гигиенических факторов в нарушении макро- и микроэлементного статуса у детей в промышленном городе школьного возраста в промышленном городе», Новосибирский НИИ гигиены Минздрава России, к.м.н. А.Я.Поляков, 2001г.
² по материалам книги к.м.н. Сергея Алешина «Вещества жизни: кальций, магний и витамин D»



Представительство "Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ"
в Казахстане и Средней Азии

Тел./факс: (727) 311 67 79; 311 67 99

Оптимизация терапии статинами: возможности и перспективы



Супрун Э.В.

Институт повышения квалификации специалистов фармации
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

*Тысячи путей уводят от цели,
и лишь один-единственный ведет к ней.*

Мишель де Монтень

Актуальной проблемой современной медицины является неуклонный рост показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые во многих экономически развитых странах превышают 55% от общей смертности. Одним из основных решений проблемы предупреждения смертности от ССЗ специалисты считают профилактику факторов риска – первичную и вторичную. Первичная профилактика устраняет причины болезни и тем самым предупреждает ее возникновение. В кардиологии первичная профилактика может быть направлена на определенные группы людей, имеющих отдельные факторы риска или их комбинации и соответственно разный уровень риска ССЗ, а также на все население в целом. Вторичная профилактика осуществляется у уже заболевших людей, в том числе у лиц с доклиническими признаками заболевания.

В основе большинства ССЗ, таких как ИБС, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, заболевания периферических артерий, лежит прогрессирующий атеросклероз, одним из ведущих факторов развития которого является нарушение обмена липидов. Дислипидемия диагностируется при нарушении соотношения в плазме крови одного или нескольких классов липопротеинов. При этом их общее содержание может быть нормальным или повышенным.

Особо значимым является увеличение холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Именно с атерогенными ЛПНП и антиатерогенными ЛПВП связывают развитие и прогрессирование атеросклероза. ЛПВП осуществляют обратный транспорт ХС из сосудистой стенки и макрофагов в печень. Установлена обратная корреляционная связь их уровня в крови с риском развития атеросклероза – повышение ХС ЛПВП на 1% снижает риск развития

ИБС на 3%. ЛПНП подвергаются перекисному окислению, активируют моноциты, проникают в субэндотелиальное пространство сосудов, превращаются в макрофаги, а затем в пигментные клетки и играют важную роль в формировании атеросклеротической бляшки. При снижении ХС ЛПНП на 1% риск развития ИБС снижается аналогично на 1%, поэтому ЛПНП являются главной мишенью гиполипидемической терапии.

Основным классом липидснижающих препаратов, используемых в лечении ИБС и других ССЗ, являются статины. Первоначально статины были выделены из плесени грибов, а затем синтезированы химическим путем. Статины являются структурными ингибиторами фермента гидрокси-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА), основного фермента, регулирующего биосинтез ХС в гепатоцитах. В результате печеночная клетка испытывает недостаток ХС и, чтобы его преодолеть, экспрессирует на

своей поверхности дополнительное число рецепторов для ЛПНП, повышая при этом их активность. Рецепторы связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛПНП, что ведет в итоге к снижению концентрации ХС ЛПНП в плазме крови. При назначении в высоких дозах (более 80 мг/сут.) гипохолестеринемический эффект статины могут реализовать также за счет снижения в печени синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые являются предшественниками ЛПНП.

Статины обладают ангиопротекторной активностью. На уровне сосудистой стенки за счет уменьшения образования холестерина и ЛПНП они увеличивают соотношение ЛПВП/ЛПНП, снижают включение холестерина в субинтиму сосудов, способствуют стабилизации уже существующих атеросклеротических бляшек за счет уменьшения липидного ядра и, таким образом, снижают риск разрыва бляшки и тромбообразования.

Улучшение функционального состояния эндотелия сосудов на фоне терапии статинами связывают не только с их основным действием, но и с плейотропными эффектами (не связанными с основным механизмом действия). К таким эффектам относятся: сохранение и восстановление барьерной функции эндотелия, увеличение выработки оксида азота (NO) и, как следствие, вазодилатация, уменьшение агрегации тромбоцитов, тромбогенности, активация фибринолиза, уменьшение гипертрофии левого желудочка, антипролиферативный (по отношению к гладкомышечным клеткам), противовоспалительный (снижают уровень С-реактивного протеина – маркера воспалительной реакции в сосудистой стенке), антиаритмический, антихолелитиазный и некоторые другие эффекты. Многие из этих свойств являются общими для всех статинов, хотя и существуют индивидуальные различия как в числе плейотропных эффектов, так и в степени их выраженности. Некоторые свойства обусловлены и гиполлипидемическим, и плейотропным механизмами действия статинов.

Результаты клинических исследований подтверждают, что по сравнению с другими сугубо гиполлипидемическими методами лечения статины имеют более значимую и более раннюю эффективность. Также доказано, что прекращение прогрессирования коронарного атеросклероза, предотвращение новых случаев атероматоза и даже частичный регресс атероматозных бляшек в венечных и других крупных артериях на фоне терапии статинами также происходит на 2 года раньше, чем при применении чисто гиполлипидемических воздействий.

Принципиально важным является вопрос дозирования статинов. Статины эффективно снижают уровень ЛПНП и это действие является дозозависимым. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ЛПНП на 6% («правило шести процентов»). Согласно рекомендациям ВНОК, целевые уровни липидов для пациентов с ИБС сле-

дующие: общий ХС < 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л, холестерин ЛПВП для мужчин 1 ммоль/л, для женщин 1,2 ммоль/л. При лечении гиперлипидемий следует назначать оптимальную, эффективную дозу статина, которая позволит не только добиться целевых значений ХС ЛПНП, но и в значительной мере предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений, включая смертельные исходы. При выборе дозы статина у каждого конкретного пациента врачу следует руководствоваться простым правилом: чем выше исходный риск сердечно-сосудистого осложнения, тем более интенсивной должна быть липидоснижающая терапия с обязательным достижением целевого уровня ХС ЛПНП, который должен составлять для больных с высоким риском < 2,5 ммоль/л, а для больных с очень высоким риском < 2,0 ммоль/л. Однако во многих клинических случаях по данным различных авторов дозировка статинов является недостаточной – только 1/3 пациентов с ИБС, получающих статины, достигают целевого уровня ХС ЛПНП. В некоторой мере это объясняется назначением низких, зачастую малоэффективных доз препарата из-за опасений врачей (в большинстве случаев необоснованных) получить побочные эффекты.

Обращает на себя внимание также более низкий уровень назначения статинов не только у больных высокого риска, но и у пациентов с ИБС и другими заболеваниями, обусловленными атеросклерозом – по данным С.А. Шальной и соавт., в России статины в течение 3 лет принимает менее 6% больных от числа тех, кому они были назначены. Это связано с плохой приверженностью к терапии из-за отсутствия или недостатка разъяснительной работы со стороны врача и неосведомленностью пациентов о пользе и целесообразности липидоснижающей терапии, а также со стремлением к курсовому лечению статинами. Последнее убеждение пациентов является неверным, так как такая терапия должна проводиться у больных постоянно.

В настоящее время в группе статинов зарегистрированы симвастатин, ловастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин и розувастатин. Часто врачи испытывают трудности при выборе препарата из группы статинов – необходимо учитывать такие показатели, как эффективность, безопасность и экономичность длительной терапии. Однако ряд исследований позволяет выделить несколько препаратов, которые наиболее целесообразно применять в нашей практике.

Особенностью статинов нового поколения (аторвастатин, розувастатин) является то, что они оказывают более выраженный гиполлипидемический эффект по сравнению с другими статинами, а также способны снижать уровень ХС у больных с резистентностью к другим гиполлипидемическим средствам. Кроме того, эффективность аторвастатина и розувастатина связывают с тем, что они значительно снижают уровень ТГ и лучше повышают уровень ЛПВП. Одним из препаратов выбора в этой группе является розувастатин.

Розувастатин является синтетическим статином III генерации, разрешенным для клинического применения с 2003 г. Среди статинов он занимает особое место, что связано с наличием у него неоспоримых преимуществ в отношении фармакологических и клинических свойств по сравнению с другими препаратами этой группы. Так, молекула розувастатина гидрофильнее молекул других статинов, высокоселективна к мембранам гепатоцитов и оказывает гораздо более выраженное ингибирующее влияние на синтез ХС ЛПНП, чем другие статины. Выраженный ХС-снижающий эффект розувастатина связан и с продолжительным периодом его полувыведения (19 ч), что позволяет длительно блокировать активность ключевого фермента биосинтеза ХС. Розувастатин – один из немногих статинов, под влиянием которого активизируется синтез основного белка ЛПВП – апополипротеина (АПО) AI: он повышается на разных дозах от 5 до 15%.

Плейотропные свойства розувастатина обусловлены разными, не совсем еще изученными механизмами, но главные из них определенно связаны с улучшением под влиянием статинов функций эндотелия, нарушенных при атеросклерозе. На фоне розувастатина уменьшается выраженность асептического воспаления в атероме, может происходить укрепление покрышки фиброзной бляшки за счет подавления секреции металлопротеиназы, активность которых дестабилизирует атерому и разрушает коллаген фиброзной капсулы.

Существует большое число исследований, доказавших высокую гиполипидемическую эффективность розувастатина по сравнению с другими препаратами данной группы (Comets, Lunar, Mercury-I, Solar, Stellar, ARIANE, ARIES, DISCOVERY Alpha, POLARIS, ANDROMEDA, CORALL, PULSAR, URANUS). Особенно ярко это проявилось в 6-недельном открытом рандомизированном исследовании STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin), в котором у пациентов с гиперхолестеринемией изучалась гиполипидемическая эффективность розувастатина в дозах 10, 20, 40 или 80 мг/сут. по сравнению с аторвастатином (10, 20, 40 или 80 мг/сут.), симвастатином (10, 20, 40 или 80 мг/сут.) и правастатином (10, 20 или 40 мг/сут.). Розувастатин в дозе 40 мг снижал уровень ХС ЛПНП на 55%, аторвастатин в дозе 80 мг – на 50%, симвастатин в дозе 40 мг – на 47% и правастатин в дозе 40 мг – на 29%. В среднем снижение ХС ЛПНП при приеме розувастатина составляло 52–63% для доз 10–40 мг соответственно. В дозе 40 мг розувастатин снижал содержание триглицеридов (ТГ) на 34% и повышал уровень ХС ЛПВП на 10%, т.е. превосходил по этим показателям все другие статины.

В исследовании MERCURI (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy) – в двух (MERCURI I и MERCURI II) сравнительных открытых рандомизированных 16-недель-

ных исследованиях с перекрестным дизайном у пациентов высокого риска было показано преимущество розувастатина в дозе 10–20 мг/сут. по сравнению с эквивалентными дозами аторвастатина, симвастатина и правастатина в достижении целевого уровня ХС ЛПНП, согласно критериям NCEP ATP III – (National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III – Национальная образовательная программа США по снижению холестерина, III пересмотр по терапии у взрослых) и EAS (Европейского общества по атеросклерозу).

Важной особенностью розувастатина является его дозозависимая способность в большей степени, чем у других статинов, снижать уровень триглицеридов и повышать ЛПВП. Поэтому именно розувастатин считается идеальной основой для комбинации с фибратами. Еще одним достоинством розувастатина является его способность оказывать гарантированный гиполипидемический эффект, не зависящий от индивидуальных особенностей аполипопротеинов А5 и Е у пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

Результаты исследования ORION (Outcome of Rosuvastatin Treatment on Carotid Artery Atheroma: a Magnetic resonance Imaging Observation), показавшего способность розувастатина уменьшать более чем на 40% количество бляшек в сонных артериях, нашли свое подтверждение в исследованиях ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-derived Coronary Atheroma Burden), METEOR (Measuring Effects on Intima Media Thickness: an Evaluation of rosuvastatin), COSMOS (Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects), SATURN (Study of coronary Atheroma by intravascular Ultrasound: effect of Rosuvastatin versus atorvastatin) и ряде других, где было доказано положительное влияние препарата на регресс атеросклероза в коронарных, мозго-

вых и других артериях. В настоящее время розувастатин является единственным препаратом из группы статинов, доказавшим способность вызывать обратное развитие атеросклеротическую бляшку по данным самых современных методов визуализации.

Длительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) с участием 17 802 пациентов (мужчины 50 лет и старше, женщины 60 лет и старше) продемонстрировало эффективность розувастатина при первичной профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у лиц с низким риском развития осложнений (практически здоровые люди без основных факторов риска, с нормальным уровнем ЛПНП, т.е. формально не имевшие показаний для терапии статинами), но повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка. Розувастатин в дозе 20 мг/сут на 47% снижал частоту возникновения случаев инфаркта миокарда, инсульта, внезапной коронарной смерти и на 20% – общую смертность. Однако следует обратить внимание на то, что преимущества розувастатина становятся очевидными при его применении в течение не менее чем 9 мес.

Подтверждена целесообразность применения розувастатина в высоких дозах перед чрескожными коронарными вмешательствами у больных с острым коронарным синдромом (CENTAURUS – Comparison of the Effects Noted in The ApoB:ApoA-I ratio Using rosuvastatin or Atorvastatin in patients with Acute Coronary Syndrome), а также при остром инфаркте миокарда (GEOSTAT – Hepatic Metabolism and Transporter Gene variants Enhance response to rosuvastatin in patients with Acute Myocardial Infarction).

По данным исследования CORONA (Controlled rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) у больных с хронической сердечной

недостаточностью (ХСН) на фоне терапии розувастатином отмечено снижение рисков декомпенсации и госпитализации у пациентов, а также положительное влияние на ремоделирование и диастолическую функцию миокарда левого желудочка (в т.ч. при бессимптомном аортальном стенозе) и повышение толерантности к физической нагрузке и качество жизни.

Антиатерогенное действие розувастатина, установленное в указанных выше исследованиях, приводит в конце концов к самому главному эффекту лечения больных атеросклерозом – к достоверному снижению смертности от ишемической болезни сердца и головного мозга. Причем розувастатин эффективен как при первичной профилактике у людей с факторами риска, так и при вторичной профилактике, т.е. у больных с манифестированными заболеваниями атеросклеротического характера.

В Казахстане розувастатин зарегистрирован для применения у пациентов с гиперхолестеринемией (тип IIa) или смешанной гиперхолестеринемией (тип IIb), а также у пациентов с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. Препарат применяется в дозах 5-40 мг. Стартовая доза – 5-10 мг. Терапевтический эффект розувастатина появляется в течение 1 нед. после начала терапии, через 2 нед. лечения достигает 90%. Максимальное действие препарата регистрируется обычно к 4-й нед. и поддерживается при постоянном приеме. Повышать дозу любого статина следует, соблюдая интервал в 2-3 нед., т.к. за этот период достигается оптимальный эффект препарата. Увеличение АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназы (КФК) до 3 раз выше нормы не считается клинически значимым. Только более высокие значения требуют повышенного внимания врача. Профиль безопасности розувастатина не отличается от других статинов. Частота повышения печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), которую рекомендуется определять через 3 мес. после начала лечения розувастатином, составляет менее 0,2%. Длительное

лечение розувастатином в дозе 10 и 40 мг/сут. не оказывает влияния на исходную протеинурию.

Таким образом, розувастатин отличается от других статинов своими фармакологическими свойствами, высокой липидснижающей активностью и клинической эффективностью, особенно у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, что делает его перспективным в профилактике органических поражений у больных атеросклерозом на всех стадиях развития процесса. Единственным недостатком оригинальных препаратов розувастатина является их высокая стоимость. Она включает затраты на работы, связанные с синтезом нового лекарственного вещества (20% стоимости), а также его последующим экспериментальным и клиническим изучением (80%). Именно стоимость оригинальных препаратов розувастатина ограничивает должное широкое применение их для проведения первичной и, особенно, вторичной медикаментозной профилактики ССЗ и их осложнений.

Оптимизировать эту ситуацию возможно путем использования препаратов-генериков. Генерические препараты – эквивалентные и альтернативные – имеют такое же действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат, но являются его воспроизведением (т.е. копией) после истечения срока патентной защиты оригинального препарата. Стоимость генериков существенно отличается от оригинальных препаратов, так как не включает расходы, связанные с длительными клиническими испытаниями. Имеются различные точки зрения на вопросы учета биоэквивалентности и значения для клинической практики оригинальных препаратов и генериков. Однако эксперты Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) указывают на отсутствие документально подтвержденных данных о том, что конкретный генерик не может заменить соответствующий запатентованный оригинальный препарат. Таким образом, врачам не приходится беспокоиться, если пациент отказывается

от оригинального лекарственного средства и переходит на прием генерического (или меняет один генерик на другой).

Недавно в Казахстане появился генерик розувастатина Липозит («Adamed Group», Польша). Липозит и оригинальный препарат Крестор по показаниям к назначению, фармакологическим свойствам, лекарственной форме, силе действия, способу назначения и качеству абсолютно сравнимы. Компания Adamed Group, производящее Липозит, ответственно относится к его производству, имеет оборудованные по всем правилам GMP производства, получает сертификаты на свою продукцию в авторитетных европейских организациях и представляет препарат более чем в 40 странах мира, в том числе в документально жестко лимитированной зоне Евросоюза. Липозит имеет полный спектр дозировок (5, 10, 20 и 40 мг) для оптимального подбора терапии разным категориям больных с гиперхолестеринемией. Удобная упаковка, рассчитанная на несколько недель приема (4 или 8 контурных упаковок по 7 таблеток), повышает приверженность пациента к лечению, а доступность цены имеет большое значение для долгосрочного применения препарата. В настоящее время в период наблюдающегося экономического кризиса в большинстве стран мира при полноценном лечении статинами важно привлечь во внимание социально-экономический аспект. Появление на фармацевтическом рынке генерического препарата розувастатина с подтвержденным высоким европейским качеством и наиболее доступной стоимостью позволяет уже сегодня оптимизировать выбор средства гипохолестеринемической направленности и в перспективе ожидать значимых результатов от масштабной первичной и вторичной профилактики ССЗ, в том числе достоверного снижения смертности от ишемической болезни сердца и головного мозга. ■

Список литературы находится в редакции

Липозит

Розувастатин

Таблетки, покрытые
оболочкой, 5 мг; 10 мг;
20 мг и 40 мг

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
Комитета контроля медицинской
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 11 апреля 2014 г. №251

Торговое название

Липозит

Международное непатентованное название

Розувастатин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 5 мг; 10 мг; 20 мг и 40 мг.

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество – розувастатина кальция, в мг: (эквивалентно
розувастатину) 5,2000 (5,000), 10,4000 (10,000), 20,8000 (20,000),
41,6000 (40,000)

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая
(тип 102), лактозы моногидрат сухой, кросповидон (тип А), маг-
ния стеарат

состав пленочной оболочки: лактозы моногидрат, гипромеллоза
(Е 464), титана диоксида (Е 171), триацетин (Е 1518), алюми-
ниевый лак хинолинового желтого (Е 104).

Описание

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью,
покрытые оболочкой желтоватого цвета, с гравировкой «5» на
одной стороне и «15» – на другой стороне, диаметром 6 мм (для
дозировки 5 мг).

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, по-
крытые оболочкой желтоватого цвета, с гравировкой «10» на
одной стороне и «15» – на другой стороне, диаметром 7 мм (для
дозировки 10 мг).

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, по-
крытые оболочкой желтоватого цвета, с гравировкой «20» на
одной стороне и «15» – на другой стороне, диаметром 9 мм (для
дозировки 20 мг).

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, по-
крытые оболочкой желтоватого цвета, с гравировкой «40» на
одной стороне и «15» – на другой стороне, диаметром 10 мм (для
дозировки 40 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемические препараты. Гипохолестеринемические и
гипотриглицеридемические препараты. HMG-CoA редуктазы
ингибиторы. Розувастатин.
Код АТХ С10А А07

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание: после приема внутрь розувастатина максимальная
концентрация в плазме достигается приблизительно через 5
часов. Абсолютная биодоступность составляет приблизительно
20%. **Распределение:** розувастатин в значительной степени рас-
пределяется в печени, в главном органе синтеза холестерина и
утилизации Х-ЛПНП. Объем распределения розувастатина со-
ставляет около 134 л. Приблизительно 90% розувастатина свя-

зывается с белками плазмы, главным образом, с альбумином.

Метаболизм: розувастатин метаболизируется в небольшой сте-
пени (10%).

Главными обнаруженными метаболитами являются произво-
дные N-диметила и лактона; производные N-диметила на 50%
менее активны, чем розувастатин, а производные лактона счи-
таются клинически не активными. Розувастатин тормозит более
90% активности HMG-CoA редуктазы.

Выведение: около 90% розувастатина выделяется в неизмен-
ном виде с калом (независимо от того, абсорбированный и не
абсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выделяет-
ся с мочой. Около 5% выделяется в неизменном виде с мочой.
Период полураспада в фазе элиминации составляет около 19
часов. При увеличении дозы период полураспада в фазе эли-
минации не увеличивается. Средний клиренс плазмы состав-
ляет около 50 л/ч. (коэффициент вариаций 21,7%). Также, как и
с другими ингибиторами редуктазы HMG-CoA, всасывание
розувастатина клетками печени осуществляется при помощи
транспортного протеина С органических анионов (ОАТР-С). Этот
соединение является важным в процессе элиминации розува-
статина в печени.

Линейность: системные эффекты розувастатина увеличиваются
пропорционально дозировке. При многократном приеме в те-
чение суток фармакокинетические параметры не изменяются.

Фармакодинамика

Механизм действия: Розувастатин является избирательным
и эффективным ингибитором редуктазы HMG-CoA, фер-
мента, ускоряющего процесс превращения 3-гидрокси-3-
метилголуларил-кофермента А в мевалонат – предшественник
холестерина.

Розувастатин увеличивает количество рецепторов для ЛНП (ли-
попротеидов низкой плотности) («плохой» холестерин или бета-
липопротеиды) на поверхности клеток печени, что облегчает во-
влечение ЛНП в катаболизм, подавляет синтез ЛПОНП в печени,
что приводит к уменьшению общего количества ЛНП и ЛПОНП
(липопротеидов очень низкой плотности).

Розувастатин снижает повышенное содержание холесте-
рина ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает
содержание холестерина липопротеинов высокой плотности
(ХС-ЛПВП). Он также снижает содержание аполипопротеина В
(АпоВ), Хс-нелПВП (содержание общего холестерина за выче-
том содержания холестерина ЛПВП), ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и
увеличивает уровень аполипопротеина А-I (АпоА-I). Розува-
статин снижает соотношение Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП, общего Хс/Хс-
ЛПВП, Хс-нелПВП/Хс-ЛПВП и АпоВ/АпоА-I.

Терапевтический эффект достигается в течение 1 недели от на-
чала лечения, а в течение 2 недель достигается 90% эффект.
Максимальный терапевтический эффект достигается в течение 4
недель и далее поддерживается на этом уровне.

Клиническая эффективность

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхоле-
стеринемией, появляющейся вместе с гипертриглицеридемией
или без нее, независимо от расы, пола, возраста, а также среди
особых групп пациентов, например, страдающих сахарным диа-
бетом и наследственной гиперхолестеринемией.

Показания к применению

– дополнительная терапия к диете при первичной гиперхоле-
стеринемии (тип IIa) или смешанной дислипидемии (тип IIb),
когда применение диеты и другие немедикаментозные ме-
тоды лечения (лечебная физкультура, снижение массы тела)

оказывается недостаточным

- дополнительная терапия к диете и к другим методам лечения,
понижающим уровень липидов при семейной гомозиготной
гиперхолестеринемии (например, афереза ЛПНП (липопроте-
идов низкой плотности)), или, когда другие способы лечения
оказываются неэффективными
- в качестве дополнения к диете для замедления прогресси-
рования атеросклероза у взрослых пациентов как часть те-
рапии для снижения уровня общего холестерина (ОХС) и ХС-
ЛПНП до целевого уровня.

Способ применения и дозы

Внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи.

Перед началом курса лечения и в ходе лечения пациент дол-
жен придерживаться диеты, направленной на уменьшение ко-
личества холестерина. Дозировку необходимо устанавливать
индивидуально, согласно обязательным рекомендациям: в за-
висимости от цели терапии, а также от реакции пациента на
лечение.

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 либо 10 мг раз в
сутки, как пациентам, ранее не принимавшим препараты группы
статинов (гиполипидемических средств), снижающие уровень
холестерина, так и лечившимся другими ингибиторами редукта-
зы HMG-CoA. В ходе определения начальной дозы необходимо
принять во внимание уровень холестерина у конкретного па-
циента и риск появления в будущем сердечно-сосудистых за-
болеваний, а также риск появления побочных эффектов. Если
это условие выполнено, то спустя 4 недели лечения дозу можно
увеличить. В связи с увеличением частоты побочных эффектов
после увеличения дозы препарата до 40 мг, по сравнению с по-
следствиями от использования меньших дозировок, увеличение
дозы до максимальной дозы в 40 мг можно применять только у
пациентов с высоким содержанием холестерина, относящимся
к группе высокого риска заболевания сердечно-сосудистыми
заболеваниями (особенно пациентам с наследственно высоким
содержанием холестерина), у которых ожидаемая цель лечения
после применения дозы 20 мг не достигается. Пациенты, приме-
няющие дозировку в 40 мг, должны находиться под контролем
специалиста.

Пациенты в пожилом возрасте: рекомендуемая начальная до-
зировка пациентам в возрасте старше 70 лет составляет 5 мг. Нет
необходимости изменения дозировки препарата для пациентов
других возрастных категорий.

Пациенты с почечной недостаточностью: для пациентов без
острого и хронического нарушения функции почек необходимо-
сти в изменении дозы препарата нет. Рекомендуемая начальная
доза пациентам с нарушением функции почек (клиренс креати-
нина менее 60 мл/мин.) составляет 5 мг. Пациентам с неболь-
шими нарушениями функции почек использование дозы 40 мг
противопоказано. Использование препарата Липозит противопо-
казано также пациентам с тяжелыми нарушениями функции
почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин.).

Пациенты с печеночной недостаточностью: не выявлена уси-
ленная реакция организма на розувастатин у пациентов с 7 ба-
ллами или меньшим количеством баллов по шкале Чайльд-Пью.
Однако у пациентов с 8 или 9 баллами по шкале Чайльд-Пью
наблюдалось увеличение экспозиции воздействия розувастати-
на. У таких пациентов нужно оценить работу почек. Каких-либо
данных, касающихся использования препарата у пациентов с
более 9 баллами по шкале Чайльд-Пью, нет. Пациентам с пе-
чеченочной недостаточностью использование препарата Липозит

противопоказано.

Пациенты различной расовой принадлежности: у пациентов азиатского происхождения наблюдалась повышенная реакция организма на розувастатин. Для пациентов азиатского происхождения рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг. Использование дозы 40 мг таким пациентам противопоказано.

Пациенты, предрасположенные к миопатии: противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами, предрасположенными к развитию миопатии. Рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг.

Побочные действия

Частота появления побочных эффектов сформулирована следующим образом:

появляющиеся очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), не очень часто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (когда невозможно определить частоту на основе имеющихся данных).

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- головная боль, головокружение
- тошнота, запор, боль в животе
- миалгия
- астения
- сахарный диабет II типа
- боль в мышцах

Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

– зуд, сыпь и крапивница

Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

- реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек
- миопатия (включая миозит) и рабдомиолиз
- повышение уровня печеночных трансаминаз, панкреатит
- Очень редко ($< 1/10000$)**
- желтуха, гепатит
- полинейропатия
- потеря памяти
- гематурия, протеинурия
- артралгии
- депрессия, расстройства сна
- половая дисфункция

Единичные случаи

– интерстициальные заболевания легких

Неуточненной частоты

– диарея

– иммуноопосредованная некротизирующая миопатия

– кашель, одышка

– синдром Стивенса-Джонсона

– гинекомастия

– периферические отеки

Так же, как и в случаях с другими ингибиторами редуктазы HMG-CoA частота побочных эффектов зависит от дозировки данного препарата.

Протеинурия, особенно протеинурия канальцевого механизма происхождения с сопутствующей песочной массой. Во время лечения дозами 10 мг или 20 мг менее чем у 1% пациентов и у 3% пациентов (при дозе в 40 мг) обнаружено изменение количества белка в моче: от результата «отсутствует» или «следы» до уровня «+++». В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек;

У небольшой группы пациентов, получавших розувастатин, как и в случае с применением иных ингибиторов HMG-CoA, обнаружилось повышение активности аминотрансфераз в зависимости от дозы препарата. И в большинстве случаев оно было приемлемым, бессимптомным и временным; Частота появления рабдомиолиза, тяжелых побочных эффектов со стороны почек и печени (увеличение активности трансаминаз) повышается при дозировке в 40 мг.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к розувастатину или к какому-либо из ингредиентов препарата;
 - существующая (а также еще не выявленная) болезнь печени, с длительной повышенной активностью сывороточных аминотрансфераз и с превышением верхней границы нормы активности одной из них в 3 раза;
 - тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин.);
 - миопатия;
 - одновременный прием циклоsporина;
 - наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы;
 - беременность, период лактации, репродуктивный возраст (без использования надежных средств контрацепции);
 - детский и подростковый возраст до 18 лет.
- Использование препарата дозы 40 мг противопоказано пациентам с факторами, предрасполагающими к миопатии или рабдомиолизу. К таким факторам относятся:
- умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин.);
 - гипотиреоз;
 - наследственно обусловленное заболевание мышечной ткани у пациента или в анамнезе;
 - появление симптомов ухудшения состояния мышечной ткани после использования другого ингибитора редуктазы HMG-CoA;
 - состояния, которые могут привести к увеличению концентрации розувастатина в крови;
 - одновременное применение фибратов;
 - злоупотребление алкоголем;
 - пациентам азиатской расы;
 - возраст старше 70 лет.

Лекарственные взаимодействия

Циклоsporин. Одновременное применение розувастатина и циклоsporина приводит к 7-кратному увеличению площади под

кривой (ППК) розувастатина по сравнению с верхней границей нормы, в отличие от здоровых испытуемых.

Одновременное применение не влияет на концентрацию циклоsporина в плазме.

Антагонисты витамина К. Также, как и в случае с применением иных ингибиторов редуктазы HMG-CoA, в начале или во время лечения увеличение дозы розувастатина у пациентов, одновременно лечащихся антагонистами витамина К (например, варфарин, либо иными антикоагулянтами группы кумарина), может наблюдаться увеличение Международного Нормализованного Соотношения (МНС). Уменьшение дозы препарата розувастатина или приостановление его употребления может привести к снижению МНС. В таких случаях следует тщательно контролировать МНС.

Гемфиброзил и иные снижающие концентрацию липидов препараты. Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к двукратному увеличению максимальной концентрации розувастатина (C_{max}) а также площади под кривой (ППК).

Одновременное применение ингибиторов редуктазы и гемфиброзила, фенофибратов или иных препаратов группы фибратов, а также ниацина (никотиновой кислоты) при дозе, снижающей концентрацию липидов (1 г в сутки, либо больше), повышает риск наступления миопатии, вероятно по причине того, что сами эти препараты могут привести к миопатии. Одновременное применение препаратов группы фибратов и розувастатина при дозе 40 мг противопоказано. Лечение таких пациентов необходимо начинать с дозы 5 мг.

Эзетимиб (Азатимиб). Одновременное применение препарата розувастатина и эзетимиба (азатимиба) не влияет на кривую ППК (AUC) или на C_{max} ни одного из препаратов. Однако нельзя исключать фармакодинамические взаимодействия и наступления не ожидаемых проявлений.

Ингибиторы протеазы. Одновременное применение розувастатина и ингибиторов протеаз значительно усиливает действие розувастатина. Четкий механизм этого действия не известен.

Антацидные препараты. Одновременное применение розувастатина и лекарств, снижающих кислотность желудочного сока, гидроксида алюминия и магнезия приводит к снижению концентрации розувастатина в плазме не менее чем на 50%. Значение этого воздействия в лечебной практике неизвестно.

Эритромицин. Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению площади под кривой AUC₀₋₁₂ розувастатина на 20% и максимальной концентрации розувастатина (C_{max}) на 30%. Это воздействие может быть обусловлено усилением работы желудочно-кишечного тракта после применения эритромицина.

Оральные контрацептивы или гормональная терапия. Одновременное применение розувастатина и оральных средств контрацепции приводит к увеличению верхнего пика площади под кривой (AUC) этилэтистрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Следует обратить внимание на то, что увеличение концентрации препарата в плазме наблюдалось при увеличении дозы контрацептива.

Иные препараты. На основе проведенных исследований реакции и взаимодействия, можно допустить, что существенного взаимодействия с дигоксинами не наступает.

Фермент цитохром P450. Розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором ферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих ферментов. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином, флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) и кетоназолом (ингибитором CYP2A6, CYP3A4). Совместное применение Розарта и итраконазола (ингибитора CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28%. Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом цитохрома P450

Особые указания

Воздействие на мочевыводящую систему

У пациентов, получающих лечение большими дозами розувастатина, особенно дозой 40 мг, наблюдаются переходящие или спорадические проявления протеинурии, особенно протеинурии канальцевого механизма происхождения, с сопутствующей песочной массой. Предшествующее появлению протеинурии начала острого или прогрессирующего заболевания почек не выявлено. С дозой в 40 мг связана более высокая частота острых ощущений в области почек в ходе лечения. У пациентов, которым назначена доза 40 мг, специалистам необходимо наблюдать за функцией почек.

Воздействие на опорно-двигательный аппарат

При применении Розувастатина во всех дозировках и, в особенности при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат; миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.

Измерение активности креатинкиназы

Не следует измерять активность креатинкиназы после интенсивной физической нагрузки или, когда могут присутствовать иные вероятные причины увеличения уровня креатинкиназы, так как это может привести к ошибочной постановке медицинских заключений. Если перед началом лечения уровень креатинкиназы был значительно повышенным (более чем 5xВГН (Верхней Границы Нормы)), то по истечению 5-7 дней необходимо провести контрольное исследование. Нельзя начинать лечение, если в медицинском контрольном заключении указан уровень выше, чем 5xВГН.

Перед началом лечения

Препарат Липозит, как и другие снижающие уровень редуктазы препараты, у пациентов с предрасположенностью к миопатии или рабдомиолизу, следует использовать с осторожностью. У этой группы пациентов необходимо изучить возможные риски лечения, а в ходе самого лечения важен контроль и наблюдение за пациентом. Если у пациента перед лечением в ходе контрольного исследования выявится высокий уровень креатинкиназы, в таком случае терапию начинать не следует.

В ходе лечения

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления

мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов нужно исследовать уровень активности креатинкиназы. Если уровень активности значительно повышен (более чем 5xВГН, или если мышечное напряжение и вызывает ежедневный, мучительный дискомфорт, то лечение необходимо прекратить). После появления признаков снижения активности креатинкиназы до допустимых пределов можно снова начать применять препарат Липозит или иной ингибитор редуктазы с меньшей дозой. Пациент должен оставаться под строгим контролем специалиста. Если у пациента вышеуказанные симптомы не возникли, то нет необходимости вести тщательный контроль уровня активности креатинкиназы. Не следует использовать Липозит, если у пациента появились острые и тяжелые ощущения, похожие на симптомы миопатии или вторичной почечной недостаточности, похожие на рабдомиолиз (сепсис, гипотония, обширное оперативное вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные расстройства, эпилепсия).

Влияние на функции печени

Препарат Липозит, как и другие ингибиторы редуктазы HMG-CoA, следует использовать с осторожностью у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и (или) страдающими заболеваниями печени. Перед началом лечения и спустя 3 месяца после начала лечения рекомендуется провести исследование функции печени. Если активность аминотрансфераз в сыворотке крови 3 раза превышает верхний допустимый уровень, то необходимо прервать лечение, либо уменьшить дозу препарата Липозит. Частота появления тяжелых побочных эффектов (главным образом, связанных с повышенной активностью печеночных аминотрансфераз) после начала употребления препарата увеличивается при применении препарата в дозе 40 мг.

У пациентов со вторичной гиперхолестеринемией, обусловленной недостаточностью функции щитовидной железы или нефротическим синдромом, перед началом лечения препаратом Липозит необходимо провести соответствующее лечение основного заболевания.

Пациенты различной расовой принадлежности

Медицинские исследования показали, что повышенная реакция на препарат наблюдается среди китайских и японских пациентов отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов-европейцев.

Болезни дыхательных путей

В редких случаях при лечении статинами может возникнуть, особенно при длительном применении препаратов. Симптомы: удушье, сухой кашель, ухудшение общего состояния здоровья (усталость, снижение массы тела и повышение температуры тела). В случае подозрения на развитие у пациента интерстициального заболевания легких, терапия статинами должна быть прекращена.

Сахарный диабет

У пациентов с содержанием глюкозы в крови натощак в пределах от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатином возможно связана с повышенным риском развития сахарного диабета.

Беременность и период лактации

Применение Липозита во время беременности и во время кормления грудью противопоказано.

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

Принимать с осторожностью, из-за возможного головокружения.

Передозировка

Симптомы: выраженность симптомов побочных эффектов.

Лечение: симптоматическое и поддерживающее мероприятия. Необходим контроль функции печени и уровня КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

Форма выпуска и упаковка

По 7 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из комбинированной пленки полиамид/алюминиевая, фольга/поливинилхлоридная пленка (ПВХ) и фольги алюминиевой. По 4 или 8 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Pharmaceutical Works Polfa in Pabianice Joint Stock Company, 5,

marsz. J. Piłsudskiego str., 95-200 Pabianice, Польша

Владелец регистрационного удостоверения

Pharmaceutical Works Adamed Pharma Joint Stock Company, 33,

Szkolna Str., 95-054 Ksawerow, Польша

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции

Представительство АО «Пабьяницкий фармацевтический завод Польша» в РК

059000, г. Алматы, улица Абая, дом 109 В,

бизнес-центр «Глобус», этаж 13, офис 13-2.

Тел/факс: +7 (727) 277-69-77.

E-mail: info.kz@adamed.com.pl

Нефропротекция у пациентов с артериальной гипертензией – возможности полнодозовых фиксированных комбинаций



РНИМУ
имени Н.И. ПИРОГОВА

Чукаева И.И.¹, Спирыкина Я.Г.¹, Грибанов В.П.²

¹ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

² Городская клиническая больница №13 Департамента здравоохранения г. Москвы

Нарушение функции почек выявляется как минимум у каждого десятого жителя планеты. При этом смертность данных пациентов обусловлена в первую очередь сердечно-сосудистыми осложнениями [1]. Ведущую роль в развитии нефропатии и формировании хронической болезни почек (ХБП) в настоящее время играют артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД). Нефропатия в свою очередь значительно усугубляет и утяжеляет течение АГ и СД, создает значительные трудности в подборе терапии.

Дисфункция почек при АГ является частью кардиологического континуума. Между развитием АГ и поражением почек существует стойкая двусторонняя связь. АГ за счет поражения почечных клубочков вследствие гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является одной из основных причин развития нефропатии и хронической почечной недостаточности. Сама же по себе почечная дисфункция значительно снижает возможность адекватного контроля АГ и усугубляет ее течение. Кардиоренальные связи настолько сильные, что пациенты с поражением почек зачастую погибают от сердечно-сосудистых осложнений. Особое значение связь между АГ и поражением по-

чек приобретает у пациентов с СД. У больных с нефропатией любой этиологии уменьшение протеинурии, микроальбуминурии (МАУ) и увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является благоприятным признаком и отделяет развитие неблагоприятных исходов, в т.ч. и сердечно-сосудистых осложнений [2]. Раннее и эффективное лечение АГ само по себе крайне важно для предупреждения развития почечной дисфункции, замедления ее прогрессирования, а в ряде случаев – и для обратного развития поражения почек.

Основной целью лечения больных АГ является максимальное снижение риска развития осложнений АГ, к которым относится и ХБП. Главными задачами при этом

являются достижение целевых уровней АД, коррекция модифицируемых факторов риска, а также защита органов-мишеней [3].

Нефропротекция необходима не только в случае зафиксированного поражения почек, такого как, например, МАУ или снижение СКФ, но и практически во всех случаях АГ – ведь нам известно, что почки всегда вовлечены в патологический процесс при кардиальной патологии. Из всех 5 классов антигипертензивных препаратов, рекомендованных для лечения АГ, наибольшей доказательной базой в отношении нефропротекции обладают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Их способность снижать выраженность МАУ, про-

теинурии, замедлять темп прогрессирования поражения почек, а также эффективно предотвращать первое появление МАУ подтверждена многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ). Более того, иАПФ и БРА являются препаратами выбора у пациентов со снижением СКФ менее 60 мл/мин./1,73 м² как диабетического, так и недиабетического генеза. Эти препараты доказали не только эффективность в отношении замедления прогрессирования нефропатии, но и способность вызывать регресс поражения почек [4].

Нефропротективное действие иАПФ и БРА обусловлено как их антигипертензивным действием, а именно блокадой системной РААС, так и блокированием локальной почечной РААС. Прогрессирование поражения почек связано, во-первых, с воздействием системной АГ, во-вторых, с нарушением внутрпочечной гемодинамики вследствие ангиотензин II-опосредованного спазма выносящей артериолы почечного клубочка, приводящего к развитию внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации, в-третьих, с протеинурией, в-четвертых, с развитием гломерулосклероза. Все эти 4 механизма являются следствием активации РААС, как системной, так и тканевой. Локальный почечный ангиотензин II (АТ II), связываясь с рецепторами 1-го типа, вызывает не только внутрпочечную гипертензию, но и гипертрофию, гиперплазию структур почки, увеличение продукции коллагена мезангиальными клетками, а также повышение проницаемости почечного фильтра для белков. Блокада системной и локальной почечной РААС иАПФ на уровне синтеза ангиотензина II или сартанами на уровне связывания АТ II с рецепторами прерывает этот патологический каскад, замедляя и предотвращая прогрессирование нефропатии (рис. 1).

На сегодняшний день евро-

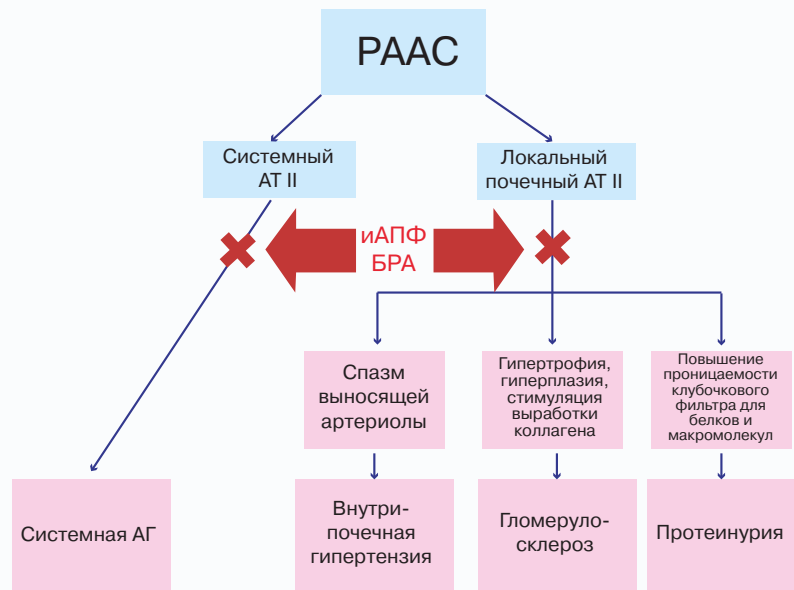


Рисунок 1. Защита почек при лечении АГ иАПФ и сартанами

пейские и отечественные эксперты едины во мнении относительно пользы и необходимости раннего начала комбинированной терапии [3, 5]. При наличии поражения почек, даже субклинического, пациенты относятся к группе высокого или очень высокого риска. А это предполагает обязательное начало комбинированной терапии на старте лечения. С нефропротективной целью рекомендовано комбинировать иАПФ или БРА с тиазидными и тиазидоподобными диуретиками, а также с антагонистами кальция (АК). Так, например, исследование ACCOMPLISH показало высокую нефропротективную эффективность свободной комбинации АК с иАПФ (амлодипин + беназеприл) [6].

Тиазидоподобный диуретик индапамид, обладающий выраженными антигипертензивными свойствами, доказал свою нефропротективную активность в ряде РКИ [7]. В исследовании **NESTOR** индапамид SR проявил сопоставимую с иАПФ эналаприлом нефропротективную активность наряду с сохранением высокой антигипертензивной эффективности и безопасности [8]. В исследовании **ADVANCE** органопротективная активность индапамида изучалась в составе

фиксированной комбинации с периндоприлом [9]. В рандомизированном двойном слепом исследовании, изучавшем влияние индапамида SR 1,5 мг по сравнению с амлодипином 5 мг и гидрохлоротиазидом 25 мг, была доказана большая антигипертензивная эффективность индапамида SR [10]. Это же подтвердил мета-анализ 80 РКИ с участием 10 818 пациентов, включавший 19 препаратов, среди которых были гидрохлоротиазид, индапамид замедленного высвобождения, ателнолол, амлодипин, лерканидипин, манидипин, эналаприл, рамиприл, трандолаприл, кандесартан цилексетил, ирбесартан, лозартан, олмесартан медоксомил, телмисартан, валсартан и алискирен. Индапамид SR показал наибольшую эффективность в снижении систолического АД, что составило 22,2 мм рт.ст. [11].

При использовании комбинированной терапии всегда встает вопрос о снижении приверженности пациентов к лечению вследствие приема нескольких таблеток. Как известно, каждый новый препарат, добавленный к предыдущему, значительно снижает комплаенс, а, следовательно, и шансы на успех терапии [12]. Применение фиксированной комбинации из двух препаратов раз-

личных классов значительно улучшает приверженность пациентов к терапии по сравнению с приемом двух отдельных лекарственных средств [13]. Мета-анализ, проведенный в 2009 г. [14], показал, что применение комбинированных препаратов с фиксированной дозой ассоциируется со значительно большей комплаентностью, чем при применении средств по отдельности. Более того, отмечено более выраженное антигипертензивное действие и больший процент достижения целевых уровней АД, а также улучшение фармакологического эффекта и снижение числа побочных реакций.

Применение фиксированных комбинаций препаратов на сегодняшний день уже стало «хорошим тоном» в гипертензиологии. Фиксированные комбинации препаратов позволяют эффективно достигать целевого АД, обеспечивая при этом высокое органопротективное действие и уменьшение риска сер-

дечно-сосудистых осложнений. А снижение побочных эффектов, входящих в состав препаратов и уменьшение количества принимаемых таблеток, значительно повышает приверженность пациентов к лечению. Фиксированная комбинация иАПФ периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида SR (**Нолипрел А** 2,5 мг + 0,625 мг, **Нолипрел А форте** 5 мг + 1,25 мг, **Нолипрел А Би-форте*** 10 мг + 2,5 мг) – единственная на сегодняшний день фиксированная комбинация, обеспечивающая доказанный нефропротективный эффект, наряду со снижением сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин [8]. В крупнейшем исследовании ADVANCE было показано, что применение Нолипрела форте у пациентов с СД 2-го типа значительно уменьшает частоту развития МАУ (-21%), а также снижает общую и сердечно-сосудистую смертность (-14% и -18% соответ-

ственно). При этом дальнейший анализ проведенного исследования показал, что применение Нолипрела у больных СД 2-го типа улучшает функцию почек (регресс протеинурии на 16%, замедление ухудшения нефропатии на 24%) и снижает риск почечных осложнений независимо от исходного состояния почечной функции [15]. Данные результаты получены при сравнении с пациентами, которые в 73% случаев получали терапию иАПФ или БРА.

При анализе результатов других крупных исследований, изучавших влияние различных БРА (ирбесартан, лозартан, телмисартан, кандесартан) на функцию почек у больных СД 2-го типа, ни для одного препарата не было отмечено значимого положительного влияния на показатели смертности (табл. 1) [16]. Комбинация беназеприл + амлодипин, показавшая высокие результаты в снижении МАУ в исследовании

Таблица 1. Снижение МАУ и влияние на смертность (Journal of Hypertension)

Исследование	Препарат	Продолжительность (годы)	ΔАД (мм рт. ст.) исследование vs контроль	(Микро) альбуминурия		Почечные события vs контроль	Смертность		Смертность в контрольной группе (1000 пациентов)
				первичная профилактика	вторичная профилактика		общая	сердечно-сосудистая	
IDNT (n=1715)	Ирбесартан vs плацебо	2,6	-3,3	-	-	-23% p=0,003	NS	-	65
RENAAL (n=1513)	Лозартан vs плацебо	3,4	-2	-	-35% p<0,001	-25% p=0,006	NS	-	66
IRMA 2 (n=590)	Ирбесартан vs плацебо	2	-3	-	-38% p<0,001	-68% p<0,001	-	-	-
ADVANCE (n=11 140)	Периндоприл/индапамид vs плацебо	4,3	-5,6	-21% p<0,0001	-22% p=0,001	-21% p<0,0001	-14% p=0,025	-18% p=0,027	20
ONTARGET RENAL (n=25 620)	Телмисартан vs плацебо	4,7	-2,4	-6% NS	-17% NS	+9% NS	-2% NS	-	25
TRANSCEND RENAL (n=5927)	Телмисартан vs плацебо	4,7	-4	-23% p=0,001	-42% p=0,018	+29% NS	+5% NS	-	25
DIRECT (n=5231)	Кандесартан vs плацебо	4,7	-2,6	-5% NS	-	-5,53% p=0,024	-	-	-

*в РК зарегистрирован как Нолипрел Би-форте, приказ МЗ РК №703, от 07.09.2013

ACCOMPLISH, также не снижала риск смерти пациентов [6].

При изучении препарата олмесартана медоксомила в исследовании ROADMAP было отмечено сопоставимое с Нолипрелом улучшение почечной функции (уменьшение МАУ на 23%) наряду с невероятным увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (на 493%) и общей смертности (на 70%), что не позволило экспертам из FDA рекомендовать препарат олмесартан для профилактики МАУ у больных СД.

Таким образом, фиксированная комбинация иАПФ периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида оказалась единственным в своем роде уникальным антигипертензивным препаратом с выраженными нефропротективными свойствами, применение которого способно снизить общую и сердечно-сосудистую смертность пациентов. Эффективность и безопасность данной фиксированной комбинации изучена в ряде крупных РКИ. Показана не только эффективность в отношении достижения целевого АД, но и высокая органопротективная, в т.ч. и нефропротективная, активность. Так, в исследовании PREMIER, в котором принимал участие 481 пациент с АГ с сопутствующим СД и МАУ, была показана высокая и дозозависимая антигипертензивная и нефропротективная эффективность Нолипрела (Нолипрел А/Нолипрел А форте/Нолипрел А Би-форте*) в сравнении с эналаприлом в различных дозах (10, 20 и 40 мг соответственно) [17]. В результате лечения через 52 нед. МАУ снизилась во всех исследуемых группах. При этом у пациентов, получавших Нолипрел форте, снижение МАУ оказалось на 32% эффективнее, чем в группе эналаприла; а у получавших Нолипрел А Би-форте – на 27%. Стоит, однако, отметить, что у пациентов, получавших эналаприл 40 мг и Нолипрел А Би-форте, уровень

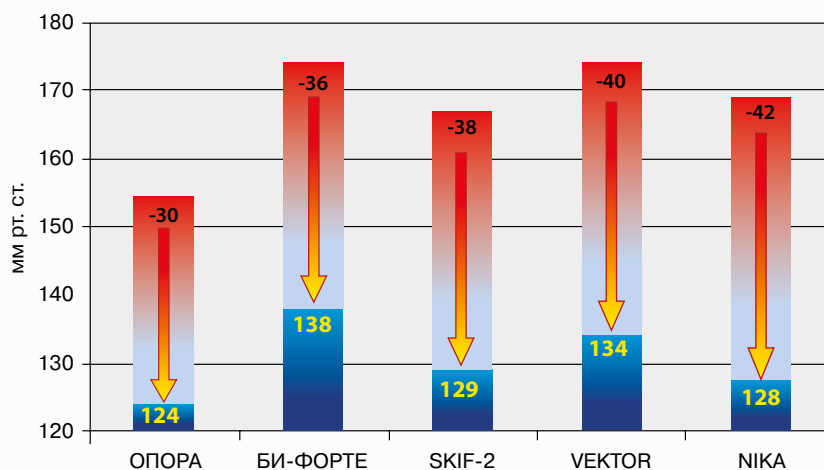


Рисунок 2. Снижение АД на терапии Нолипрелом А Би-форте

АД и МАУ был исходно выше, чем в группах с меньшими дозировками. Антигипертензивная активность фиксированной комбинации оказалась выше, чем в группах эналаприла, при этом наблюдался четкий дозозависимый эффект снижения АД при удвоении дозы Нолипрела (дополнительное снижение систолического АД на 2,5 мм рт. ст., диастолического АД – на 2,6 мм рт.ст.). Следует отметить, что различия Нолипрела и эналаприла в нефропротективном действии не зависели от их гипотензивного эффекта.

Более выраженный антигипертензивный эффект Нолипрела в зависимости от дозы препарата был продемонстрирован в несколько сходном по дизайну исследовании *PICXEL* [18]. Максимальный антигипертензивный эффект наблюдался при терапии Нолипрелом А Би-форте (снижение АД на 27,7/9,7 мм рт. ст.). При этом для каждой из групп сравнения антигипертензивный эффект Нолипрела превосходил эффект эналаприла.

В российском исследовании *ФОРТИССИМО* изучалось применение фиксированной комбинации Нолипрела А Би-форте у 2120 пациентов, принимавших ранее свободные или фиксированные комбинации блокаторов РААС с гидрохлортиазидом и не достигавших целевых цифр

АД на предшествующей терапии. После перевода пациентов на Нолипрел А Би-форте уже через 2 нед. было получено снижение АД в среднем со 171/99 мм рт. ст. до 149/89 мм рт. ст., а через 3 мес. от начала терапии – до 130/80 мм рт.ст. [19]. Кроме того, отмечена хорошая переносимость Нолипрела А Би-форте.

Антигипертензивная эффективность Нолипрела А Би-форте изучалась во многих РКИ (рис. 2). Результаты всех исследований убедительно доказали высокую эффективность данной фиксированной комбинации в снижении АД [20–24].

Появление на фармацевтическом рынке полнодозовой фиксированной комбинации Нолипрела А Би-форте вполне закономерно. Применение препарата в максимальных терапевтических дозах оправдано во многих случаях: это и стартовая терапия пациентов высокого и очень высокого риска с повышенными исходными цифрами АД, и переход со свободных комбинаций различных антигипертензивных препаратов на фиксированную комбинацию с доказанной эффективностью и безопасностью, и вариант титрации дозы при недостаточном контроле АД на Нолипреле А или Нолипреле А форте. Более того, применение фиксированной полнодозовой комбинации значительно

*в РК зарегистрирован как Нолипрел Би-форте, приказ МЗ РК №703, от 07.09.2013

улучшает комплаенс, а значит и эффективность терапии.

Клинический случай

Пациент Л., 57 лет, наблюдается в поликлинике по поводу АГ. Курит с 24 лет в среднем по 20 сигарет ежедневно, занимает руководящую должность, работа связана с высокими психоэмоциональными нагрузками, рабочий день не нормирован. Питание нерегулярное, отдает предпочтение жирной пище. Алкоголь употребляет 2 раза в неделю: около 200 мл сухого вина или 100 мл крепких спиртных напитков. Аллергологический анамнез не отягощен. Из перенесенных заболеваний отмечает ОРВИ, грипп, ангину. Матери пациента 79 лет, страдает гипертонической болезнью около 25 лет, отец умер в возрасте 64 лет от инсульта.

Из анамнеза известно, что около 5 лет назад впервые при самостоятельном измерении АД отметил показатели АД до 180/100 мм рт.ст. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно не лечился. Около года назад, после появления приступов головной боли, обратился в поликлинику по месту жительства, где был установлен диагноз «гипертоническая болезнь II стадии, степень АГ – 3, риск 4 (очень высокий)». Пациенту назначен лозартан в дозе 50 мг 1 р./сут., гидрохлоротиазид в суточной дозе 12,5 мг утром, амлодипин – 5 мг 1 раз вечером. На фоне проводимой терапии состояние пациента улучшилось, головные боли не беспокоят. Адаптирован к АД 150–155/90 мм рт.ст.

При объективном исследовании: состояние удовлетворительное. Рост – 180 см, вес – 95 кг, индекс массы тела – 29 кг/м², окружность талии – 104 см (что свидетельствует об избыточной массе тела и отложении жира по абдоминальному типу). Кожные покровы чистые, обычной

окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны звучные, ритмичные, шумы не выслушиваются. АД – 150/90 мм рт.ст., ЧСС – 76 уд./мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет. Физиологические отправления без особенностей.

В общем анализе крови изменений не выявлено. В биохимическом анализе крови обнаружены повышение уровня общего холестерина (7,4 ммоль/л), триглицеридов (1,9 ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (4 ммоль/л) и нормальный уровень липопротеидов высокой плотности (1,3 ммоль/л). Изменения в липидограмме позволяют диагностировать дислипидемию типа 2б. Глюкоза плазмы натощак – 6,9 ммоль/л. Расчетная величина СКФ – 58 мл/мин./1,73 м². Отношение альбумин/креатинин – 38 мг/г.

На ЭКГ выявлены признаки гипертрофии левого желудочка. По данным эхокардиографии у пациента выявлены признаки гипертрофии левого желудочка: толщина межжелудочковой перегородки – 12 мм, толщина задней стенки левого желудочка – 12 мм. Индекс массы миокарда левого желудочка – 135 г/м². Фракция выброса левого желудочка – 67%.

Таким образом, у пациента с АГ 3 ст., с очень высоким риском, дислипидемией, метаболическим синдромом имеются поражения органов-мишеней в виде МАУ, умеренного снижения СКФ, гипертрофии миокарда левого желудочка.

С целью профилактики поражения органов-мишеней необходимо достижение целевого АД <140/90 мм рт.ст. При выборе препарата для пациента учитывались антигипертензивная активность, органопротектор-

ные свойства, метаболическая нейтральность, хорошая переносимость, кратность приема в сутки. Выбор врача пал на Нолипрел А Би-форте*. Кроме того, пациенту рекомендованы мероприятия по изменению образа жизни и диете.

При осмотре через 2 мес. АД нормализовалось. АД на приеме – 130/80 мм рт.ст., ЧСС – 70 уд./мин. При самостоятельном измерении АД дома – 120/70–130/80 мм рт.ст. В биохимическом анализе крови отмечено улучшение липидного спектра: снижение уровня общего холестерина (6,6 ммоль/л), триглицеридов (1,7 ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (3,7 ммоль/л). Глюкоза плазмы натощак – 5,6 ммоль/л. Улучшилась функция почек. Отношение альбумин/креатинин – 27 мг/г. Расчетная величина СКФ – 71 мл/мин./1,73 м². Показатели ЭКГ не изменились. Эхокардиография показала снижение индекса массы миокарда левого желудочка до 124 г/м².

Таким образом, фиксированная полнотазовая комбинация периндоприла и индапамида – Нолипрел А Би-форте – позволяет достаточно быстро нормализовать АД до целевых уровней, что является основополагающим в вопросе предотвращения сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, доказанные органопротективные свойства препарата оказывают дополнительное защитное действие. Разнообразие дозировок препарата Нолипрел позволяет при необходимости титровать дозу. При этом увеличение и уменьшение дозы происходит без изменения количества таблеток, что упрощает схему лечения и является крайне важным для сохранения комплаенса, а следовательно, и для эффективного контроля АД. ■

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», №23, 2014 г., стр. 1699–1702.

* в РК зарегистрирован как Нолипрел Би-форте, приказ МЗ РК №703, от 07.09.2013

Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия при лечении коморбидных больных артериальной гипертонией в амбулаторно–поликлинической практике



Сизова Ж.М.¹, Ших Е.В.¹, Байчоров И.Х.², Дорофеева М.Н.¹

¹ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

² ГБУЗ «Городская поликлиника №2 ДЗ», г. Москва

Проанализированы 402 амбулаторные медицинские карты коморбидных больных артериальной гипертонией (АГ). Среднее количество лекарственных назначений на 1 больного АГ составило 9,5; потенциально опасные комбинации лекарственных средств (ЛС), применяемые в поликлинике для лечения АГ – 10,76%.

С целью повышения безопасности фармакотерапии коморбидных больных АГ необходимо выбирать комбинации ЛС с минимальным потенциальным риском развития НЛР, при этом ЛС должны обладать не только нужным фармакодинамическим эффектом, но и метаболизироваться с участием конкретных изоферментов цитохрома P450. Необходимо учитывать не только фармакодинамические эффекты ЛС, но и пути их метаболизма с участием конкретных изоферментов цитохрома P450. Назначение коморбидным больным АГ комбинаций ЛС с учетом исключения прогнозируемых взаимодействий лекарственных препаратов, связанных с изменением активности изоферментов цитохрома P450, является одним из перспективных путей повышения безопасности комбинированной фармакотерапии.

Введение

В современной клинической практике широко используются различные комбинации лекарственных средств (ЛС), что обусловлено наличием у больного коморбидных заболеваний, а также недостаточной, в ряде случаев, эффективностью монотерапии.

При этом ЛС могут взаимодействовать между собой. Под взаимодействием ЛС понимают изменение эффективности и/или безопасности одного ЛС при одновременном или последовательном его применении с другим ЛС. Эффективность и безопасность ЛС может также изменяться в результате взаимодействия с пищей, алкоголем, компонентами табачного дыма, фитопрепаратами. Взаимодействие ЛС, приводящее к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии, лежит в основе рационального комбиниро-

вания ЛС. Однако взаимодействие ЛС может приводить и к снижению эффективности фармакотерапии, в таком случае речь идет о нерациональных комбинациях ЛС, включая потенциально опасные комбинации. В основе потенциально опасных комбинаций ЛС лежат взаимодействия ЛС, приводящие к повышению риска развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Чаще всего причиной развития неблагоприятного взаимодействия ЛС является полипрагмазия – необоснованное применение у одного пациента большого количества ЛС (как правило, более пяти).

Анализ частоты назначения ЛС по данным репрезентативной выборки у лиц старше 65 лет в Великобритании показал, что 70% из них получали различные ЛС. В среднем на одного человека приходилось 2,8 лекарственных назначений. При

этом, почти каждое третье назначение было признано «фармакологически небеспорным» [1].

В аналогичном исследовании в Италии показано, что более 40% лиц старше 70 лет ежедневно принимают 4–6 ЛС, 12% лиц принимают свыше 9 ЛС.

И в Великобритании, и в США пожилые люди потребляют не менее 30% всех назначаемых лекарств [1].

По результатам анализа историй болезни в крупных стационарах г. Москвы полипрагмазия выявлена в 25% случаев. Более 10 ЛС одновременно получали 2% больных, 7 и более ЛС – 15%, 5 и более ЛС – 7% больных [2, 3].

Одно из наиболее крупных исследований, посвященных проблеме взаимодействия ЛС, проведено в Швеции. Исследование должно было ответить на вопрос: существует ли зависимость между количеством назначаемых ЛС и частотой развития потенциальных лекарственных взаимодействий (ЛВ) в популяции пожилых пациентов. Лекарственные взаимодействия классифицировались по Шведской системе (Sjoqvist Swedish Physicians Desk Reference) и были разделены по клинической значимости на 4 типа: тип А (клинически незначимые ЛВ), тип В (клиническая значимость ЛВ не установлена), тип С (потенциально клинически значимые ЛВ) и тип Д (потенциально серьезные ЛВ).

Анализ данных по оценке взаимосвязи количества ЛС, назначенных пациенту, и развития ЛВ проводился по двум наиболее значимым и серьезным типам ЛВ: тип С, развитие которого может потребовать коррекции дозы ЛС, и тип Д, при развитии которого требуется отмена препарата. Сбор информации проводился по базе нового шведского регистра We New Swedish Prescribed Drug Register [4].

Результаты исследования показали, что среднее количество ЛС, выписанных врачом на одного больного, составило $6,2 \pm 3,7$. Наиболее часто назначались анти-

тромботические ЛС, бета-адреноблокаторы, петлевые диуретики, гипнотические/седативные ЛС, ненаркотические анальгетики и антипиретики. У 26% больных пожилого возраста зарегистрировано одно и более потенциально клинически значимых ЛВ (тип С), у 5% участников – одно и более потенциально серьезных ЛВ (тип Д) [4].

Лекарственные взаимодействия в организме человека происходят при условии, если одно ЛС оказывает влияние на фармакологическое действие другого ЛС. Это связано с взаимным влиянием ЛС на процессы всасывания, распределения, биотрансформации и выведения из организма. В большинстве случаев, ЛВ являются прогнозируемыми, и, соответственно, их развития можно избежать. Серьезной клинической проблемой в амбулаторно-поликлинической практике врача являются потенциально опасные ЛВ. Однако, наличие необходимых знаний по межлекарственному взаимодействию позволяет врачу избежать назначения потенциально опасных лекарственных комбинаций и, как следствие, предупредить развитие НЛР.

Основные механизмы взаимодействий ЛС связаны с изменением их фармакокинетики или фармакодинамики. Наиболее существенными, согласно современным представлениям, являются изменения фармакокинетики при метаболизме ЛС с участием цитохромов P450 [5].

Взаимодействия лекарственных средств на уровне метаболизма (биотрансформация)

Индукция ферментов метаболизма ЛС – абсолютное увеличение содержания и/или активности ферментов вследствие применения какого-либо химического соединения, в т.ч. ЛС. Индукции могут подвергаться ферменты как фазы I метаболизма (изоферменты цитохрома P450), так и фазы II (например, УДФ-глюкуронил трансфераза). Лекарственные средства, вызывающие индукцию ферментов, часто являются субстратами ферментов и имеют большой T_{1/2}. При этом, интенсивность индук-

ции ферментов метаболизма одним и тем же ЛС у различных пациентов варьирует [6, 7].

Основные механизмы индукции ферментов метаболизма ЛС:

- Непосредственное воздействие индуктора на регуляторную область гена, ответственного за синтез фермента;
- Стабилизация молекулы изофермента цитохрома P450 вследствие образования комплекса (например, индукция изофермента цитохрома P450 2E1 этанолом или кетонными телами при голодании и сахарном диабете);
- Взаимодействие молекулы индуктора со специфическими рецепторами, относящимися к классу белков-регуляторов транскрипции (индукция изоферментов цитохрома P450 1A1, 3A4, 2B6).

В результате индукции ферментов, метаболизм ЛС ускоряется, фармакологическая активность таких лекарственных препаратов, как правило, снижается [8–11].

- Ингибирование ферментов метаболизма ЛС – угнетение активности ферментов метаболизма под действием ЛС.

Основные механизмы ингибирования ферментов метаболизма ЛС:

- Связывание ЛС с геном, регулирующим синтез определенных изоферментов цитохрома P450;
- Прямая инактивация изоферментов цитохрома P450 или угнетение взаимодействия цитохрома P450 с НАДФ-Н-цитохром P450 редуктазой;
- Метаболическая конкуренция, т.е. ингибирование ЛС с высоким сродством к определенным ферментам метаболизма ЛС с более низким сродством к этим же ферментам.

Ингибирование ферментов метаболизма ЛС развивается быстрее, чем индукция и приводит к повышению концентрации в крови ЛС и увеличению их T_{1/2}, что может стать причиной развития НЛР. На скорость ингибирования активно-

сти фермента влияют доза ингибитора (чем она выше, тем быстрее и сильнее он действует), а также путь введения (при внутривенном введении ЛВ развивается быстрее). Некоторые ингибиторы в больших дозах угнетают активность одновременно нескольких изоформ ферментов метаболизма (например, флуконазол в дозе 100 мг/сут. угнетает активность изофермента цитохрома P450 2C9, а в дозе 400 мг/сут. – дополнительно изофермента 3A4) [5, 7].

В настоящее время идентифицировано более 50 изоферментов цитохрома P450, из которых только несколько (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) влияют на метаболизм ЛС [8].

Одним из основных изоферментов цитохрома P450 является CYP3A4, с помощью которого трансформируется около 60% наиболее часто применяемых в клинической практике ЛС [12]. Активность CYP3A4 широко варьирует, не подвержена генетическому полиморфизму.

Второй изофермент цитохрома P450 CYP2D6 вовлечен в метаболизм 15–20% ЛС. Существуют значительные индивидуальные различия в его активности. Большинство вариаций обусловлено генетическим полиморфизмом. Метаболизм ЛС с помощью CYP2D6 составляет основной путь элиминации для многих антиаритмических ЛС, бета-адреноблокаторов, трициклических антидепрессантов и др. ЛС [6].

Семейство цитохромов CYP2C у человека представлено в основном четырьмя участвующими в метаболизме ЛС ферментами, из них CYP2C9 играет важную роль в метаболизме ЛС и составляет, по крайней мере, 20% белков печеночных цитохромов. Одним из ЛС, метаболизм которого связан с изменением активности CYP2C9, является широко используемый в амбулаторно-поликлинической практике врача антикоагулянт варфарин. Варфарин имеет узкий терапевтический индекс, при этом небольшое повышение концентрации в плазме крови может приводить к значительному усилению терапевтического эффекта препарата. Уменьшение антикоагуляционного действия при применении

Таблица 1. Комбинации ЛС, выявленные при анализе записей в амбулаторных медицинских картах коморбидных больных АГ

Лекарственные препараты	Количество комбинаций, в состав которых входил лекарственный препарат (абсол. число)	% от общего количества выявленных лекарственных комбинаций
Амиодарон	20	5,7
Амлодипин	22	6,3
Нифедипин	11	3,15
Лозартан	23	6,6
Симвастатин	24	6,8
Спиронолактон	19	5,4
Периндоприл	21	6,01
Эналаприл	22	6,3
Ацетилсалициловая кислота	24	6,8
Клопидогрель	19	5,4
Верапамил	12	3,4
Дилтиазем	6	1,71
Омепразол	15	4,3
Пантопразол	11	3,15
Кларитромицин	15	4,3
Ранитидин	14	4,01
Метронидазол	13	3,72
Цизаприд	11	3,15
Тофизопам (грандаксин)	11	3,15
Зопиклон (имован)	10	2,86
Кветиапин (сероквель)	6	1,71
Мидазолам	10	2,86
Флувоксамин	10	2,86
Итого	349	100

Таблица 2. Комбинации ЛС, категоризированные как **major**, назначаемые коморбидным больным АГ в условиях городской поликлиники

ЛС	ЛС	Количество лекарственных назначений абс./(% от назначений комбинаций major)	% от общего количества назначений ЛС	% от количества назначений данного ЛС
Амиодарон	симвастатин	34	0,54	21
	klarитромицин	2	0,03	1,2
	итраконазол	8	0,12	4,9
	кетоконазол	2	0,03	1,2
Всего		46 (13,21%)	0,8	28,3
Амлодипин	симвастатин	46	0,73	8,2
	итраконазол	16	0,24	4,9
Всего		62 (17,81%)	0,97	13,1
Лозартан	спиронолактон	14	0,22	2,9
	периндоприл	4	0,06	0,8
Всего		18 (5,17%)	0,28	3,7
Симвастатин	амиодарон	34 (9,8%)	0,54	4,6
	амлодипин	46 (13,21%)	0,73	6,3
	дилтиазем	2	0,03	0,3
	klarитромицин	12	0,19	1,8
	итраконазол	28 (8,04%)	0,44	9,8
	кетоконазол	16	0,24	2,2
Всего		138 (39,65%)	2,44	15
Периндоприл	лозартан	4	0,06	0,8
	спиронолактон	36	0,57	6,25
Всего		40 (11,49%)	0,63	7,05
Эналаприл	спиронолактон	14 (4,02%)	0,22	3,4
Клопидогрель	омепразол	4	0,06	2,6
	флувоксамин	8	0,12	5,1
	кетоконазол	2	0,03	1,3
Всего		14 (4,02%)	0,21	9,0
Дилтиазем	симвастатин	2	0,03	12,5
Омепразол Кларитромицин	клопидогрель	4	0,06	1,5
	амиодарон	2	0,03	1,2
	симвастатин	12	0,19	7,22
	цизаприд	8	0,12	9,09
Всего		22 (6,3%)	0,43	17,51
Спиронолактон	лозартан	14	0,22	5,9
	периндоприл	36 (10,34%)	0,57	15,4
	эналаприл	14	0,22	5,9
Всего		64 (18,4%)	1,01	27,2
Флувоксамин	клопидогрель	8 (2,2%)	0,12	5,5
Цизаприд	klarитромицин	8 (2,2%)	0,12	8,7
Всего	22 комбинации ЛС	348	5,53	-

индукторов СYP2C9 (этанол, фенобарбитал и др.) или усиление при применении ингибиторов СYP2C9 (амиодарон, статины) является частой причиной серьезных НЛР во время длительной терапии варфарином [6].

Таким образом, при назначении больному комбинированной фармакотерапии необходимо учитывать возможные взаимодействия между ЛС, связанные с изменением активности изоферментов цитохрома P450.

Комбинации ЛС, применяемые для лечения коморбидных больных артериальной гипертензией (АГ) в условиях городской поликлиники

Анализ 402 амбулаторных медицинских карт коморбидных больных АГ, наблюдавшихся в ГБУЗ «Городская поликлиника №2» ДЗ г. Москвы за период с 2010 по 2013 гг. показал, что все больные получали лечение различными комбинациями ЛС по поводу АГ и сопутствующих заболеваний. Среднее количество лекарственных назначений на 1 больного АГ составило 9,5 (от 5 до 14 ЛС). В комбинациях ЛС использовано 95 различных лекарственных препаратов, которые были сгруппированы по 42 международным непатентованным наименованиям.

Нами проведен анализ 27 ЛС, входящих в состав различных комбинаций, пути метаболизма которых достаточно хорошо изучены и которые наиболее часто назначаются больным АГ, имеющим сопутствующие заболевания, в условиях амбулаторно-поликлинической практики.

По результатам анализа амбулаторных медицинских карт больных АГ выявлено 349 различных комбинаций ЛС, которые были назначены 6290 раз (табл. 1).

Категоризация выявленных лекарственных взаимодействий в назначаемых комбинациях ЛС коморбидным больным АГ в условиях городской поликлиники

Анализ назначаемых комбинаций ЛС больным АГ и сопутствующими заболеваниями выявил

22 лекарственные комбинации, которые отнесены к категории major – клинически значимое взаимодействие ЛС. При использовании таких комбинаций ЛС риск развития НЛР превышает пользу от их назначения. (Highly clinically significant. Avoid combinations; the risk of the interaction outweighs the benefit) [13].

Такие комбинации ЛС больным АГ были назначены 348 раз, что составило 5,53% от общего количества лекарственных назначений (табл. 2).

Наиболее часто назначаемые комбинации ЛС, относящиеся к категории major: симва-статин + амлодипин (0,73% от общего количества назначений, 13,21% от всех комбинаций major); симва-статин + амиодарон (0,54% и 9,8% соответственно); симва-статин + итраконазол (0,44% и 8,09% соответственно); спиронолактон + периндоприл (0,57% и 10,34% соответственно).

Проведенный нами анализ назначений ЛС продемонстрировал, что 28,3% от всех комбинированных назначений амиодарона; 27,25% – спиронолактона; 17,5% – кларитромицина; 15% – симва-статина; 13% – амлодипина; 12,5% – дилтиазема; 9% – клопидогреля; 8,7% – цизаприда составляют комбинации major – клинически значимые взаимодействия ЛС: при использовании их в комбинации риск развития НЛР превышает пользу от их назначения.

Среди общего количества комбинаций ЛС выявлено 24 комбинации ЛС, которые отнесены к категории Moderate – умеренный риск развития НЛР при их использовании. Такие комбинации ЛС следует назначать строго по показаниям, в определенных клинических ситуациях (Moderately clinically significant. Usually avoid combinations; use it only under special circumstance) [13]. Эти комбинации ЛС были назначены пациентам 329 раз, что составило 5,23% от общего количества лекарственных назначений (табл. 3).

Наиболее часто назначаемые комбинации ЛС, относящиеся к

категории Moderate: кветиапин + периндоприл (0,69% от общего количества назначений, 13,37% от всех комбинаций Moderate); омега-3 жирные кислоты + симва-статин (0,6% и 11,5% соответственно); эналаприл + кветиапин и эналаприл + медазолам (0,44% и 0,47% от общего количества назначений; 8,5% и 9,1% от всех комбинаций Moderate); мидазолам + эналаприл (0,47% и 9,1% соответственно); флувоксамин + лозартан и флувоксамин + симва-статин (0,44% и 0,47% от общего количества назначений; 8,5% и 9,1% от всех комбинаций Moderate).

Среди всех комбинаций ЛС, в состав которых входил эналаприл, 13,9% лекарственных комбинаций были отнесены к категории Moderate. Как Moderate были категоризованы комбинации нифедипина (36%), амиодарона (15,9%), кветиапина (57,9%), флувоксамина (47,1%).

Среди всех анализируемых комбинаций ЛС, назначенных больным АГ и сопутствующими заболеваниями, выявлено 10 комбинаций ЛС, которые отнесены к категории Minimally clinically significant – минимальный риск развития НЛР. При назначении таких лекарственных комбинаций следует минимизировать риск развития НЛР и рассмотреть возможность использования других ЛС и/или назначить более тщательное наблюдение за пациентом (Minimally clinically significant. Minimize risk; assess risk and consider an alternative drug, take steps to circumvent the interaction risk and/or institute a monitoring plan) [13].

Такие комбинации ЛС были назначены пациентам 64 раза, что составило 1,01% от общего количества лекарственных назначений.

Наиболее часто назначались следующие комбинации ЛС, относящиеся к категории Minimal, амиодарон + периндоприл (0,18% от общего количества назначений и 7,4% от всех комбинаций Minimal); омега-3 жирные кислоты + кларитромицин (0,18% и 4,6% соответственно); лозартан + кетоконазол (0,18% и 2,4% соответственно).

Среди всех комбинаций ЛС, в состав которых входил нифе-

дипин, 16% лекарственных комбинаций были отнесены к категории Minimal. Лекарственные комбинации, категоризированные как Minimal, составили при назначении амиодарона 15,9%, дилтиазема – 12,5%.

Таким образом, назначение врачом ЛС в условиях городской поликлиники коморбидным больным АГ проводится без учета прогно-

зируемых взаимодействий лекарственных препаратов, связанных с изменением активности изоферментов цитохрома Р450 (рис. 1).

Проведенный нами анализ амбулаторных медицинских карт показал, что 10,76% комбинаций ЛС, применяемых в поликлинике для лечения коморбидных больных АГ, являются потенциально опасными.

Комбинации ЛС, которые отнесены к категории major, составили 5,53% от общего количества лекарственных назначений. Большинство лекарственных взаимодействий проявляется на уровне метаболизма ЛС за счет изменения активности СYP3A4 Р450 и СYP2С19 Р450. Наиболее часто назначаемые потенциально опасные комбинации ЛС: симваста-

Таблица 3. Комбинации ЛС, категоризированные как Moderate, назначаемые коморбидным больным АГ в условиях городской поликлиники

ЛС	ЛС	Количество назначений абс./(% от назначений комбинаций Moderate)	% от общего количества назначений	% от количества назначений данного препарата
Амиодарон	амлодипин	18	0,28	11,1
	клопидогрель	6	0,09	3,6
	метронидазол	2	0,03	1,2
	Всего	26 (7,9%)	0,41	15,9
Амлодипин	амиодарон	18	0,28	3,2
	кларитромицин	8	0,12	1,2
	флувоксамин	8	0,12	1,4
	кетоконазол	10	0,15	1,7
	Всего	44 (13,4%)	0,67	7,5
Нифедипин	симвастатин	8	0,12	32
	флувоксамин	1	0,015	4
	Всего	9 (2,7%)	0,14	36
Периндоприл	кветиапин	44 (13,4%)	0,67	7,6
Эналаприл	кветиапин	28	0,44	6,7
	мидазолам	30	0,47	7,2
	Всего	58 (17,62%)	0,91	13,9
Клопидогрель	амиодарон	6	0,09	7,6
	кларитромицин	2	0,03	2,6
	Всего	8 (2,4%)	0,12	10,2
Омепразол	симвастатин	38 (11,55%)	0,6	14,6
Пантопрозол	симвастатин	8 (2,4%)	0,12	11
Метронидазол	амиодарон	2	0,03	2,08
	симвастатин	10	0,15	10,4
	Всего	12 (3,64%)	0,19	12,5
Цизаприд	симвастатин	6 (1,82%)	0,09	6,52
Кветиапин	лозартан	18	0,28	11,11
	периндоприл	44	0,69	27,1
	спиронолактон	4	0,06	2,4
	эналаприл	28	0,44	17,3
	Всего	94 (28,6%)	1,47	57,9
Мидазолам	эналаприл	30	0,47	18,5
	дилтиазем	2	0,03	1,2

	Всего	32 (9,7%)	0,5	19,7
Флувоксамин	нифедипин	2	0,03	1,4
	лозартан	28	0,45	19,4
	симвастатин	30	0,47	20,8
	спиронолактон	8	0,12	5,5
	Всего	68 (20,7%)	1,18	47,1
Верапамил	кларитромицин	6 (1,8%)	0,09	8,82
Лозартан	кветиапин	18	0,28	3,6
	флувоксамин	28	0,45	5,7
	Всего	46 (13,98%)	0,73	9,3
Симвастатин	нифедипин	8	0,12	1,1
	омепразол	38	0,6	5,24
	пантопразол	8	0,12	1,1
	метронидазол	10	0,15	1,4
	цизаприд	6	0,09	0,8
	флувоксамин	30	0,47	4,1
	Всего	146 (44,37%)	1,71	13,54
Спиронолактон	кветиапин	4	0,06	1,7
	флувоксамин	8	0,12	3,4
	Всего	12 (3,64%)	0,18	5,1
Итого	24 комбинации	329	5,23	–

тин + амлодипин; симвастатин + амиодарон; симвастатин + итраконазол; спиронолактон + периндоприл.

Комбинации ЛС, которые отнесены к категории Moderate, составили 5,23% от общего количества лекарственных назначений. Большинство лекарственных взаимодействий проявляется на уровне метаболизма ЛС за счет изменения активности CYP3A4 P450. Наиболее часто назначаемые комбинации ЛС с возможным умеренным риском развития НЛР: кветиапин + периндоприл; омепразол + симвастатин; эналаприл + кветиапин; эналаприл + медазолам; медазолам + эналаприл; флувоксамин + лозартан и флувоксамин + симвастатин.

Выводы

При проведении комбинированной фармакотерапии коморбидным больным АГ врач должен учитывать прогнозируемые НЛР, которые могут возникнуть в результате взаимодействия ЛС на

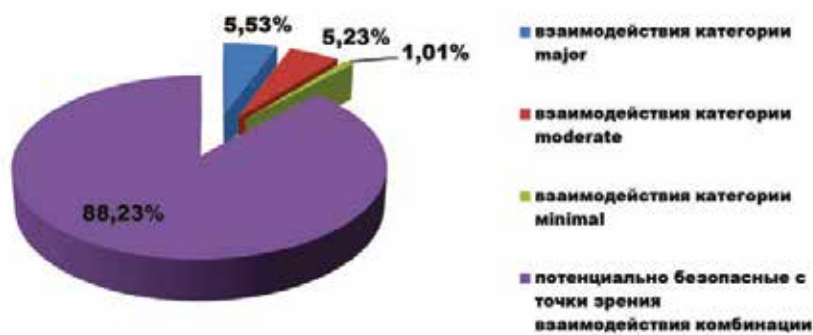


Рисунок 1. Категоризация назначаемых в условиях городской поликлиники комбинаций лекарственных средств у коморбидных больных артериальной гипертензией с точки зрения потенциальной опасности взаимодействия лекарственных средств на уровне метаболизма

уровне изоферментов цитохрома P450.

С целью повышения безопасности фармакотерапии коморбидных больных АГ необходимо выбирать комбинации ЛС с минимальным потенциальным риском развития НЛР: необходимо учитывать не только фармакодинамические эффекты ЛС, но и пути их метаболизма с участием конкретных изоферментов цитохрома P450.

Назначение коморбидным больным АГ комбинаций ЛС с учетом исключения прогнозируемых взаимодействий лекарственных препаратов, связанных с изменением активности изоферментов цитохрома P450, является одним из перспективных путей повышения безопасности комбинированной фармакотерапии. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Поликлиника», 1/2015, стр. 13–18.

Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста



Яковенко Э.П.¹, Краснолобова Л.П.², Яковенко А.В.¹, Агафонова Н.А.¹, Иванов А.Н.¹, Богомолова Е.А.², Павлова Ю.Ю.², Прянишникова А.С.¹

¹ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

² ГБУЗ «ДКЦ №1 ДЗМ», г. Москва

При использовании ацетилсалициловой кислоты (АСК) развивается ряд побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, основными из которых являются диспепсические нарушения и эрозивно-язвенные поражения.

Цель. Сравнить влияние двух форм АСК: таблеток, покрытых энтеросолюбильными оболочками (Тромбо АСС 100 мг), и таблеток, в состав которых включен невсасывающийся антацид гидроксид магния – Кардиомагнил (АСК 150 мг + магния гидроксид 30,4 мг), на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы. Состояние слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и кислотопродуцирующая функция желудка, а также влияние однократно принятой дозы препаратов на интрагастральный уровень pH изучены у 132 кардиологических больных, длительно принимающих Тромбо АСС 100 мг или Кардиомагнил 150 мг. **Результаты.** На фоне приема АСК преобладает эритематозно-геморрагический тип НПВП-гастропатии, которая является значительно реже при

использовании Кардиомагнила. У 70% пациентов в возрасте старше 60 лет выявляется нормальная или повышенная кислотопродуцирующая функция желудка – ФР развития НПВП-гастропатии. Прием однократной дозы Кардиомагнила приводит к снижению интрагастральной кислотности у пациентов с нормальной и сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка.

В настоящее время доказано, что основными причинами развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны являются персистенция в слизистой оболочке желудка (СОЖ) *Helicobacter pylori* (*Hp*) и прием НПВП [1]. При этом частота распространения *Hp* инфекции снижается, в то время как использование низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) для профилактики ССЗ существенно возрастает [2–4]. Положительный эффект АСК в первичной и

вторичной профилактике заболеваний, связанных с атеротромбозом, была установлена в большом количестве исследований [5, 6]. Однако при использовании АСК развивается ряд побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), основными из которых являются диспепсические нарушения и, что более значимо, эрозивно-язвенные поражения, которые получили название гастро-, дуодено- и энтеропатии, ассоциированные с приемом НПВП [7]. Развитие данных побочных эффектов связано как с местно-раздражающим действием АСК, так и с необратимым ингибированием фермента циклооксигеназы тромбоцитов – ЦОГ-1 (PGH-синтаза), участвующего в биосинтезе простагландинов и других эйкозаноидов, снижение уровня которых нарушает цитопротективные свойства СО ЖКТ [8–10].

Однако снижения концентрации эндогенных простагландинов само по себе недостаточно для формирования желудочных повреждений. Существенная роль в их развитии принадлежит соляной кислоте и пепсину. У пациентов, получающих НПВП и АСК, нарушается защитный слизистый барьер, и при падении интрагастрального уровня рН ниже 4 усиливается обратная диффузия ионов водорода в СОЖ [11, 12]. Накопление АСК в СОЖ нарушает целостность слизистого барьера и при участии ионов водорода и пепсина приводит к развитию структурных повреждений в виде эрозий и язв, а также желудочных кровотечений [13, 14].

Нами изучено состояние СОЖ и кислотопродуцирующая функция желудка у пациентов, длительно принимающих низкие дозы АСК в таблетках, защищенных энтеросолюбильной оболочкой (Тромбо АСС) или в сочетании с невсасываемым антацидом гидроксидом магния (Кардиомагнил).

Задачи исследования

Изучить частоту развития желудочных диспепсических расстройств и эрозивно-язвенных поражений СОЖ у пациентов, принимающих Кардиомагнил и Тромбо АСС.

Исследовать кислотопродуцирующую функцию желудка у пациентов, принимающих АСК, в различных возрастных группах.

Изучить влияние однократного приема Кардиомагнила 150 мг и Тромбо АСС 100 мг на интрагастральный уровень рН.

Материалы и методы

В открытое сравнительное одноконтрольное исследование были включены 132 больных, из них 80 женщин, 52 мужчины, средний возраст – 65,2 лет. Критериями включения больных в исследование были: прием не менее 12 месяцев, предшествующих данному исследованию, АСК по поводу сердечно-сосудистой патологии;

подписание информированного согласия пациента на проведение исследований. Критериями исключения больных из исследования являлись состояния, при которых противопоказано проведение эндоскопического исследования и интрагастральной рН-метрии, выявление в СОЖ *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь в анамнезе, оперативные вмешательства на желудке, прием ulcerогенных препаратов, включая АСК, ингибиторов протонной помпы, H₂-блокаторов и антацидов на момент первичного исследования или сроком более 5 дней в течение 4 недель, предшествующих первичному осмотру, наличие опухолевых процессов любой локализации.

При анализе клинических симптомов основное внимание уделялось выявлению признаков функциональной желудочной диспепсии, включающей эпигастральный болевой синдром и/или постпрандиальные диспепсические нарушения (чувство переполнения в эпигастрии после еды, раннее насыщение).

Всем пациентам была проведена эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС). Степень тяжести повреждений СОЖ, обусловленных приемом НПВП, оценивалась в баллах с использованием шкалы Lanza [15]: 0 баллов – отсутствие эрозий и/или геморрагий; 1 балл – наличие 1–2 эрозий и/или геморрагий в одном отделе желудка; 2 балла – 3–5 эрозий и/или геморрагий в одном отделе желудка; 3 балла – от 6 до 10 эрозий и/или геморрагий в одном отделе желудка или не более 10 в двух отделах желудка; 4 балла – эрозии и/или геморрагии в трех отделах желудка или более 10 в одном отделе; 5 баллов – наличие желудочных язв.

Для оценки Нр-статуса и состояния слизистой оболочки гастродуоденальной зоны брались биоптаты по 2 кусочка из антрального отдела и тела желудка и по показаниям из других отде-

Для изучения кислотопродуцирующей функции СОЖ исследуемым больным проводилась 2-часовая интрагастральная рН-метрия в теле желудка по стандартной методике с помощью автономного ацидогастрометра «Гастроскан-24» (Исток-Система, Россия). У пациентов изучался базальный интрагастральный уровень рН, определяемый как средний рН за 1 час измерений в базальных условиях (утром натощак). При этом выделялись: гиперацидность – рН≤1,5; нормацидность – рН=1,6–2,2; умеренная гипоацидность рН=2,3–3,9 и выраженная гипоацидность – рН=4,0–6,9 [16].

Фармакологическая проба с АСК была проведена у 71 больного, из них у 37 – с Кардиомагнилом и у 34 – с Тромбо АСС. Методика проведения пробы: после введения зонда в течение часа исследовался базальный уровень рН. Затем больной принимал таблетку изучаемого препарата, запивая ее 50 мл дистиллированной воды, и в течение второго часа регистрировался интрагастральный уровень рН. Рассчитывались и сравнивались средние показатели рН за час до и после приема препарата в группах, а также в зависимости от базального уровня рН.

При статистической обработке полученных данных использовались: однофакторный дисперсионный анализ, критерий Стьюдента и парный критерий Стьюдента – для анализа количественных признаков; критерий χ^2 – для анализа качественных признаков. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Включенные в исследование 132 больных были распределены на две группы. Первую группу, получавшую Кардиомагнил 150 мг/сутки, составили 68 пациентов, из них 27 (39,7%) мужчин и 41 (60,3%) женщина, средний возраст составил 64,9±7 года. Во вторую группу, принимающую

Тромбо АСС 100 мг/сутки, вошли 64 пациента, из них 25 (39,1%) мужчин и 39 (60,9%) женщин, в среднем возрасте 65 ± 11 лет. Таким образом, по демографическим показателям исследуемые группы были сопоставимы.

Характер диспепсических нарушений и результаты эндоскопического исследования гастродуоденальной зоны у наблюдаемых пациентов представлены в таблице 1. Как следует из результатов, представленных в таблице 1,

болевого синдром и желудочные диспепсические расстройства значительно чаще выявлялись у пациентов, принимающих Тромбо АСС. Частота выявления эритематозно-геморрагических изменений СОЖ и 12-перстной кишки (ДПК) без язв и эрозий в группе пациентов, получающих Кардиомагнил, оказалась существенно ниже. В то же время частота выявления эрозий и язв, а также степень тяжести поражения слизистой оболочки желудка и луко-

вицы ДПК в группах существенно не различались.

Интрагастральная рН-метрия с фармакологической пробой была проведена у 71 пациента, из них – у 37, принимающих Кардиомагнил, и у 34 – Тромбо АСС. Базальная кислотопродуцирующая функция желудка у наблюдаемых больных, принимающих АСК, в возрастном аспекте представлена в таблице 2. Результаты, представленные в таблице 2, свидетельствуют, что кислотопродуцирующая функ-

Таблица 1. Клинико-эндоскопическая характеристика пациентов

Признаки	Количество пациентов в группах				P
	первая (n=68)		вторая (n=64)		
	n	%	n	%	
Эпигастральные боли и постпрандиальная диспепсия	21	30,1	35	54,7	<0,05
Симптомы ГЭРБ	26	38,2	24	37,5	>0,05
Эндоскопическое исследование					
Эрозии пищевода	9	13,2	11	17,2	>0,05
Эритематозно-геморрагические изменения СОЖ и ДПК без язв и эрозий	29	42,6	39	60,9	<0,05
Эрозии желудка и луковицы ДПК	11	16,2	15	23,4	>0,05
Язвы желудка и луковицы ДПК	3	4,4	7	10,9	>0,05
Степень тяжести поражения СО ГДЗ (средний балл)	2,1 \pm 2		3,9 \pm 2,6		<0,05

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ДПК – двенадцатиперстная кишка, p – достоверность различий между показателями первой и второй группы.

Таблица 2. Интрагастральный уровень рН у исследуемых больных

Показатель	Возрастные группы больных		
	58–60 лет (n=13)	61–70 лет (n=26)	старше 70 лет (n=32)
Номер графы	1	2	3
Базальный интрагастральный уровень рН (тело желудка)	2,15 \pm 1,63	2,72 \pm 1,91	2,42 \pm 1,83
Количество больных с нормацидностью (рН 1,6–2,2)	1 (7,7%)	6 (23,1%)	9 (28,1%)
Количество больных с гиперацидностью (рН ниже 1,6)	7 (53,8%)	9 (34,6%)	14 (43,8%)
Количество больных с умеренной гипоацидностью (рН 2,3–3,9)	2 (15,4%) 3	5 (19,2%) 3	0 (0%) 1,2
Количество больных с выраженной гипоацидностью (рН 4,0 и выше)	3 (23,1%)	6 (23,1%)	9 (28,1%)

Таблица 3. Базальный интрагастральный уровень рН у наблюдаемых больных

Группы больных	Интрагастральный уровень рН в зависимости от возраста			Всего
	58–60 лет	61–70 лет	старше 70 лет	
Принимавшие Кардиомагнил (n=37)	1,9±1,4	2,3±1,6	2,5±1,7	2,1±1,7
Принимавшие Тромбо АСС (n=34)	3,4±3,1	2,6±2,0	2,5±1,9	2,7±2,4
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 4. Интрагастральный уровень рН у исследуемых больных до и после приема препаратов

Группы больных	Интрагастральный уровень рН		p
	до приема препарата	после приема препарата	
Принимавшие Кардиомагнил (n=37)	2,1±1,7	2,7±2,0	>0,05
Принимавшие Тромбо Асс (n=34)	2,7±2,0	2,4±1,9	>0,05

Таблица 5. Изменения интрагастрального уровня рН после приема Кардиомагнила или Тромбо Асса в зависимости от исходной базальной кислотопродуцирующей функции СОЖ

Интрагастральная кислотность	Интрагастральный уровень рН		p
	до приема препарата	после приема препарата	
Первая группа, принимающая Кардиомагнил			
гиперацидность	1,01±0,2	1,12±0,9	>0,05
нормацидность	1,9±0,2	2,2±0,3	<0,05
гипоацидность	4,29±1,0	4,9±1,0	<0,05
Вторая группа, принимающая Тромбо АСС			
гиперацидность	1,11±0,25	1,09±0,53	>0,05
нормацидность	2,04±0,14	1,55±0,41	<0,05
гипоацидность	5,26±1,84	4,74±1,94	>0,05

ция желудка остается сохранной у большинства пациентов пожилого возраста, при этом приблизительно у 30% из них выявляется гиперацидность. Выраженное снижение продукции соляной кислоты было выявлено менее чем у 1/3 пациентов во всех возрастных группах.

Базальная секреция у групп пациентов, принимающих Кардиомагнил или Тромбо АСС, существенно не различалась, в том числе и в различных возрастных диапазонах (табл. 3).

При проведении фармакологических проб оказалось, что после приема Кардиомагнила интрагастральный уровень рН по сравнению с базальным повысился,

однако эти различия не достигли статистически значимого уровня. При приеме препарата Тромбо АСС отмечалось незначительное падение внутрижелудочного уровня рН (табл. 4).

Также было изучено влияние препаратов на интрагастральный уровень рН в зависимости от исходной кислотопродуцирующей функции желудка. В результате оказалось, что Кардиомагнил существенно повышает интрагастральный уровень рН у пациентов с исходно нормальной и сниженной кислотностью. У пациентов с высокой кислотностью динамики внутрижелудочного рН после приема препарата не отмечено.

У пациентов, принимающих Тромбо АСС, с исходной гипер- и гипоацидностью, существенной динамики интрагастральной кислотности не выявлено. В то же время при нормацидном состоянии отмечено достоверное снижение интрагастрального уровня рН (табл. 5).

Обсуждение

Доказано, что прием АСК увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни пациентов с сердечно-сосудистой патологией [17–19]. Однако побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта, в том числе и при приеме защищенных форм АСК, могут ли-

митировать их использование. В данном исследовании нами была изучена частота развития диспепсических нарушений и состояние СОЖ у двух групп пациентов, одна из которых принимала не менее года АСК в таблетках, защищенных энтеросолюбильной оболочкой (Тромбо АСС 100 мг), другая – в соединении с гидроксидом магния (Кардиомагнил 150 мг). Кроме того, у наблюдаемых пациентов было исследовано влияние однократного приема данных лекарственных форм АСК на уровень интрагастральной кислотности.

При анализе клинических проявлений оказалось, что эпизоды желудочной диспепсии, которые являлись причиной обращения за медицинской помощью, у больных, получавших на протяжении года Кардиомагнил, возникали значительно реже, чем у принимавших Тромбо АСС (30 и 55% соответственно, $p < 0,05$). Существенное снижение частоты развития желудочных диспепсических расстройств при приеме Кардиомагнила может быть связано с наличием в его составе гидроксида магния. Последний является не всасываемым антацидом, который, повышая интрагастральный уровень pH, способствует быстрой эвакуации АСК из желудка, уменьшает время контакта ее с СОЖ и снижает интрагастральное давление. Совокупность данных факторов, по-видимому, предупреждает развитие болевого синдрома и диспепсических расстройств [19].

Анализ результатов эндоскопических исследований СОЖ показал, что у наблюдаемых пациентов преобладал эритематозно-геморрагический вариант НПВП-ассоциированной гастропатии, которая значительно чаще выявлялась у принимающих Тромбо АСС, чем Кардиомагнил. В связи с тем что из исследования были исключены больные с сопутствующими заболеваниями органов пищеварения, в том числе и с наличием *Нр*-инфекции, дан-

ные различия, вероятно, связаны с лекарственной формой АСК. Так, входящий в состав Кардиомагнила гидроксид магния, по-видимому, оказывает цитопротективный эффект на СОЖ. Это подтверждается литературными данными, свидетельствующими о том, что буферные антациды увеличивают синтез простагландинов, секрецию бикарбонатов в СОЖ и гликопротеинов в желудочной слизи, что повышает защитный потенциал слизистых оболочек ЖКТ [20]. У 19% пациентов выявлены эрозии и у 7,6% – язвы гастродуоденальной зоны. При этом в группе пациентов, принимавших Кардиомагнил, была отмечена меньшая частота как эрозий, так и язв, чем в группе Тромбо АСС (16,2 и 23,4% для эрозий; 4,4 и 10,9% для язв соответственно), однако эти различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Частота развития эрозий и язв у наблюдаемых пациентов была значительно ниже, чем по данным некоторых исследований. Так, согласно литературным данным, более чем у 10% пациентов, длительно принимающих низкие дозы аспирина, выявляются язвы и у 60% – эрозии желудка [21]. Низкая частота выявления эрозивно-язвенных поражений СОЖ у наблюдаемых пациентов, возможно, обусловлена дизайном нашего исследования, а именно исключением из исследования пациентов с заведомо известными ФР (наличие *Нр*-инфекции, прием других ulcerогенных препаратов и др.).

При исследовании интрагастрального уровня pH у наблюдаемых пациентов оказалось, что свыше 70% из них имели сохранную кислотопродуцирующую функцию желудка.

В то же время существует устойчивое представление о том, что в процессе физиологического старения система пищеварения подвергается ряду структурных инволютивных изменений, сопровождающихся нарушением ее функций. Так, в ряде публикаций утверждается, что у человека по-

сле 50 лет снижается и базальная, и стимулированная кислотная продукция, в частности, у мужчин [22]. В возрасте свыше 60 лет ахлоргидрия выявляется у 43% мужчин и 36% женщин и 40% лиц в семидесятилетнем возрасте имеют очень низкий уровень продукции пепсина и соляной кислоты [23, 24]. Анализ собственных данных показал, что в возрастной группе 70 и более лет 44% пациентов имели повышенную и 28% – нормальную кислотопродуцирующую функцию желудка. При этом необходимо учитывать, что наблюдаемые нами пациенты не менее года, предшествующего исследованию, принимали АСК, которая, как известно, повышает базальную и гистамининдуцированную секрецию [25, 26].

В доступной литературе нами не найдено публикаций о влиянии однократного приема различных лекарственных форм АСК на интрагастральный уровень pH. Полученные нами результаты свидетельствуют, что под влиянием входящего в состав Кардиомагнила гидроксида магния, по крайней мере, на протяжении часа снижается интрагастральная кислотность – один из повреждающих факторов СОЖ.

Таким образом, у пациентов, не имеющих дополнительных ФР развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, на фоне приема АСК преобладает эритематозно-геморрагический тип НПВП-гастропатии, которая значительно реже выявляется при использовании Кардиомагнила; у 70% пациентов в возрасте старше 60 лет выявляется нормальная или повышенная кислотопродуцирующая функция желудка, являющаяся ФР развития НПВП-гастропатии; прием однократной дозы (150 мг) Кардиомагнила приводит к снижению интрагастральной кислотности в течение часа, что при длительном приеме препарата обеспечивает повышение защитных свойств слизистой оболочки желудка и предупреждение в ней развития структурных изменений. ■

КАРДИОМАГНИЛ

ацетилсалициловая кислота 150 мг

Дарим Вам время



СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Торговое название препарата: **КАРДИОМАГНИЛ**. Международное непатентованное название: ацетилсалициловая кислота. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг. Показания: Таблетки 150 мг: острая и хроническая ишемическая болезнь сердца. Способ применения и дозы: при приеме внутрь таблетки можно жевать или суспензировать в воде для обеспечения быстрого поглощения. Острая и хроническая ишемическая болезнь сердца: 150 мг как начальная доза, а затем 75 мг ежедневно. Острый инфаркт миокарда/нестабильная стенокардия: 150 - 450 мг как можно скорее после появления первых симптомов. Профилактика повторных тромбозов: 150 мг как начальная доза, а затем 75 мг ежедневно. Побочное действие: очень часто - удлиненное время кровотечения; ингибирование агрегации тромбоцитов; изжога, кислотный рефлюкс, боль в животе. Часто - геморрагический диатез; головная боль; бронхоспастический эффект у пациентов с астмой; эритема и эрозии в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, тошнота, диспепсия, рвота, диарея; бессонница. Противопоказания: известная или подозреваемая гиперчувствительность к салицилатам, к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) или к любому из вспомогательных веществ; геморрагический диатез (дефицит витамина К, тромбоцитопения, гемофилия); язвенная болезнь в активной стадии; тяжелые нарушения функции почек (СКФ <0,2 мл / с (10 мл / мин)); тяжелые нарушения функции печени; тяжелые нарушения сердечной функции; дети в возрасте до 16 лет; превышение дозы более 100 мг в день в III триместре у беременных женщин. Применение при беременности и лактации: Низкие дозы (до 100 мг/сут): клинические исследования показывают, что дозировки до 100 мг/сут являются безопасными для использования в акушерстве, требующего специального наблюдения. Высокие дозы (более 100 мг /сут): первый и второй триместр - ингибиторы синтеза простагландинов можно применять, только если есть строгие показания, и доза должна быть как можно низкой, а срок лечения как можно более коротким. Условия отпуска: без рецепта.

ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

- Ацетилсалициловая кислота для лечения и профилактики острой и хронической ишемической болезни сердца
- Магния гидроксид, входящий в состав препарата, защищает слизистую оболочку желудка, нейтрализует соляную кислоту, устраняя неблагоприятное воздействие ацетилсалициловой кислоты

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

В целях контроля безопасности и качества препаратов компании "Тakeda" необходимо сообщать любую информацию о нежелательной реакции и претензии по качеству продукта по адресу: "Тakeda Остевропа Холдинг ГмбХ", г. Алматы, ул. Шашкина, 44, Тел. +7 (727) 2444004, факс +7 (727) 2444005, Электронная почта DSO-KZ@takeda.com

Takeda

Список литературы

1. Weinstein W.M., Hawkey C.J., Bosch J. Clinical Gastroenterology and Hepatology. Philadelphia: Elsevier-Mosby, 2005. 1191 p.
2. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Тер. Архив. 2008; 80 (8): 11–16.
3. Awtry E.H., Loscalzo J. Aspirin. Circulation. 2000; 101 (10): 1206–1218.
4. Taha A.S., Angerson W.J., Knill-Jones R.P., Blatchford O. Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and antithrombotic drugs – a 6-year analysis and comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22 (4): 285–289.
5. Лупанов В.П. Роль ацетилсалициловой кислоты в профилактике атеросклероза и его осложнений. Русский медицинский журнал. 2007; 16: 1245–1248.
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002; 324 (7329): 71–86.
7. Feldman M., Scharshmidt B.F., Sleisenger M.H. Sleisenger and Fordtrans gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology diagnosis management. W.B. Saunders, Philadelphia, 6th 1998. 2046 p.
8. Hawkey C.J., Langman M.J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. Gut. 2003; 52 (4): 600–608.
9. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А. и др. Пептические язвы, патогенетические подходы к терапии. Фарматека. 2008; 13: 62–67.
10. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. World J Gastroenterol. 2012; 18 (18): 2147–2160.
11. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Клин. мед. 2000; 78 (3): 4–10 (ч. 1), Клин. мед. 2000; 78 (4): 4–9 (ч. 2).
12. Brooks P.M., Day R.O. Nonsteroidal antiinflammatory drugs – differences and similarities. N Engl J Med. 1991; 324 (24): 1716–1725.
13. Wallace J.L., McKnight G.W. The mucoid cap over superficial gastric damage in the rat. A high-pH microenvironment dispated by non-steroidal antiinflammatory drugs and endothelin. Gastroenterology. 1990; 99 (2): 295–304.
14. Somasundaram S., Hayllar H., Rafi S. et al. The biochemical basis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gas-trointestinal tract: a review and a hypothesis. Scand J Gastroenterol. 1995; 30 (4): 289–299.
15. Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy the second hundred years. Gastroenterology. 1997; 112 (3): 1000–1016.
16. Lanza F.L., Royer G.L. Jr, Nelson R.S. et al. A comparative endoscopic evaluation of the damaging effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the gastric and duodenal mucosa. Am J Gastroenterol. 1981; 75 (1): 17–21.
17. Яковенко А.В. рН-метрия в клинической практике. М.: Федеральный гастроэнтерологический центр МЗ РФ, 2001. 35 с.
18. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Атеросклероз. 2009; 1 (2): 38–54.
19. Антиромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой. Фармакокинетика. Под ред. М.Я. Руды. М., 1998. 120 с.
20. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник. 3-е изд., доп. и перераб. Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 832 с.
21. Максимов М.Л. Ацетилсалициловая кислота в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Атмосфера. Новости кардиологии. 2012; 2: 9–12.
22. Yeomans N.D., Lanas A.I., Talley N.J. et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22 (9): 795–801.
23. Hurwitz A. Gastric acidity in older adults. JAMA. 1997; 278 (8): 659–662.
24. Dubais A. What is the correlation between gastric secretory volume and reflux frequency? The Esophagogastric Junction. Ed. by R. Giuli, J.-P. Galmiche., G. Jamieson, C. Scarpignato. Paris, 1998. P. 416–419.
25. Pilotto A., Vianello F., Di Mario F. et al. Effect of age on gastric acid, pepsin, pepsinogen group A and gastrin in peptic ulcer patients. Gerontology. 1994; 40 (5): 253–259.
26. Hunt J.N., Smith J.L., Jiang C.L., Kessler L. Effect of synthetic prostaglandin E1 analog on aspirininduced gastric bleeding and secretion. Dig Dis Sci. 1983; 28 (10): 897–902.

*Впервые опубликовано в журнале «Сердце: журнал для практикующих врачей»,
Том 12, №3 (71), 2013 г., стр. 145–150.*

Дабигатрана этексилат при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной практике и перспективы его применения для профилактики инсульта



Фонякин А.В.

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, г. Москва

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее распространенным видам нарушений ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1–2%. В Европе ФП страдают более 6 млн. человек и на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет по меньшей мере удвоится [1, 2]. В популяционных исследованиях установлено, что распространенность ФП составляет менее 1% у больных моложе 40–60 лет и более 6% у больных старше 60 лет [3]. По данным Фремингемского исследования, заболеваемость ФП с поправкой на возраст за 30-летний период наблюдения существенно увеличилась, что свидетельствует о возрастающей роли ФП в структуре заболеваемости населения [4].

С учетом течения и длительности аритмии выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительная персистирующая и постоянная. Кроме того, ФП подразделяют на клапанную и неклапанную [5]. К неклапанной форме относят ФП, не сопровождающуюся ревматическим митральным стенозом, механическими либо биопротезированными клапанами сердца или реконструктивными вмешательствами на митральном клапане [6].

Нарушение гемодинамики и тромбоэмболические осложнения, связанные с ФП, приводят к значительному увеличению заболеваемости, смертности и стоимости медицинского обслуживания. Неклапанная ФП является наиболее частой причиной кардиогенной эмболии головного мозга. С данной аритмией ассоциируется от 10 до 24% всех случаев ишемического

инсульта. У больных с неклапанной ФП риск церебральных осложнений в 5–6 раз выше, чем у пациентов с синусовым ритмом [4]. Причиной тромбоэмболических осложнений при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев является тромбоз левого предсердия, а чаще – его ушка.

Лечение больных с ФП направлено на уменьшение симптомов, обусловленных аритмией, и профилактику связанных с ФП тяжелых осложнений, таких как сердечная недостаточность и тромбоэмболические нарушения. Этим целям следует добиваться параллельно, особенно при впервые выявленной ФП. Методы профилактики осложнений, связанных с ФП, включают антитромботическую терапию, контроль частоты желудочковых сокращений и адекватное лечение сопутствующих заболеваний сердца. При этом первоочередной зада-

чей является решение о проведении антитромботической терапии и выбор соответствующего средства [5].

Достижения и проблемы терапии варфарином при ФП

Эффективность различных медикаментозных режимов профилактики инсульта при неклапанной ФП с использованием разнообразных антитромботических препаратов изучена в 33 рандомизированных исследованиях (плацебо-контролируемых и сравнительных), включивших более 60 тыс. пациентов [7]. Наибольшая польза наблюдалась на фоне контролируемого приема антагониста витамина К (АВК) варфарина, что сопровождалось снижением относительного риска тромбоэмболического инсульта на 68% по сравнению с плацебо, в то время как назначение ацетилсалицило-

вой кислоты (АСК) приводило к снижению ОР инсульта только на 22% [7].

Более 60 лет только варфарин и другие АВК благодаря своей экстраординарной эффективности использовались перорально для профилактики инсульта и других тромбоемболических осложнений после инфаркта миокарда (ИМ), при ФП и протезированных клапанах сердца. Однако уже в начале 50-х годов наступило первое осознание проблем, связанных с индивидуальной чувствительностью при подборе дозы АВК. Узкое терапевтическое окно, многочисленные нежелательные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, обусловленные генетическими вариациями CYP450, непредсказуемый ответ на стартовую дозу, необходимость в частом мониторинге крови для достижения терапевтического диапазона международного нормализованного отношения (МНО) и предотвращения токсического эффекта, наличие противопоказаний к лечению варфарином либо нечувствительности к нему вследствие генетического полиморфизма – основные причины существенного ограничения клинического применения варфарина [8]. Более того, оказалось, что при лечении варфарином сложно стабильно удерживать МНО в терапевтическом диапазоне. По данным мета-анализа клинических исследований, среднее время, в течение которого МНО поддерживалось в целевом диапазоне, составляло лишь 55% периода наблюдения, тогда как снижение этого показателя <67% сопровождается уменьшением эффективности терапии [9].

В связи с этим на протяжении последнего десятилетия активно велись разработки новых оральных антикоагулянтов (НОАК), столь же действенных как варфарин, но имеющих фиксированный режим дозирования, предсказуемый эффект гипокоагуляции при отсутствии диетических ограни-

чений и необходимости рутинного контроля коагуляции. Внедрение в клиническую практику НОАК с учетом ожидаемых преимуществ позволило бы снизить административные затраты на лечение, улучшить качество жизни пациента и приверженность лечению, увеличить эффективность и безопасность антитромботической терапии.

Начало клинического применения дабигатрана этексилата при неклапанной ФП

Первым НОАК с доказанной эффективностью и безопасностью в предотвращении тромбоемболических осложнений и смертельных исходов при неклапанной ФП, получившим одобрение для клинического применения, стал дабигатрана этексилат [10, 11]. Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия, назначается перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата, который после всасывания быстро превращается под действием эстераз плазмы в активный дабигатран. Дабигатран связывается с активным сайтом молекулы тромбина гидрофобными связями, благодаря чему становится невозможным превращение фибриногена в фибрин, т.е. блокируется заключительный этап каскада коагуляции и образования тромба. Антитромботический эффект дабигатрана носит линейный дозозависимый и обратимый характер, что позволяет использовать препарат в фиксированной дозе на всем протяжении лечения и исключает потребность в рутинном лабораторном контроле терапии, что выгодно отличает его от варфарина и других АВК [5].

В исследование RE-LY, результаты которого явились основанием для внедрения дабигатрана в клиническую практику, было включено 18 113 пациентов с ФП и высоким риском инсульта. Больным в случайном порядке вслепую назначали дабигатран в фиксирован-

ных дозах (110 или 150 мг 2 раза в день) или открыто подбирали дозу варфарина, поддерживая МНО в целевом диапазоне (2,0–3,0). Медиана длительности наблюдения составила 2 года. Первичными конечными точками были инсульт и системная эмболия [10]. Частота первичной конечной точки составила 1,69% за год в группе варфарина, 1,53% в группе дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки ($p < 0,001$ по сравнению с группой варфарина) и 1,11% за год в группе дабигатрана в дозе 150 мг ($p < 0,001$ по сравнению с группой варфарина). Частота больших кровотечений за год составила 3,36% в группе варфарина в сравнении с 2,71% в группе дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день ($p = 0,003$) и 3,11% в группе дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день ($p = 0,31$), а частота геморрагических инсультов была соответственно: 0,38; 0,12% ($p < 0,001$) и 0,10% ($p < 0,001$). Уровень смертности за год составил 4,13% в группе варфарина в сравнении с 3,75% ($p = 0,13$) в группе дабигатрана 110 мг и 3,64% ($p = 0,051$) в группе дабигатрана 150 мг. У пациентов с ФП применение дабигатрана в дозе 220 мг/сут. ассоциировалось с аналогичным числом инсультов и системных эмболий, как и на фоне приема варфарина. При этом число больших кровотечений было меньше. По сравнению с варфарином применение дабигатрана в дозе 300 мг/сут. ассоциировалось с более низкой частотой инсультов или системных эмболий и с аналогичной частотой больших кровотечений [10].

Таким образом, дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день по эффективности не уступал варфарину, а в дозе 150 мг 2 раза в день даже превзошел его, обладая при этом лучшим профилем безопасности с воспроизводимым снижением частоты внутрисерпных кровотечений [12]. На этом основании в современных рекомендациях дабигатрану в целом отдается предпочтение по сравнению с АВК у большинства больных с неклапанной ФП [5].

Результаты практического применения дабигатрана этексилата при неклапанной ФП

После начала активного применения дабигатрана для профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП стали накапливаться сообщения о серьезных кровотечениях, связанных с приемом этого препарата [13]. Комментируя сложившуюся ситуацию, Европейское медицинское агентство выпустило пресс-релиз, в котором отмечается, что кровотечения неизбежно возникают при использовании антикоагулянтов, а обеспокоенность безопасностью нового препарата – известный фактор появления сообщений о более частом, чем обычно, возникновении осложнений. Кроме того, было подсчитано, что за время поступления сообщений дабигатран получали примерно 410 тыс. больных и, соответственно, ожидаемая частота смертельных кровотечений составляет 63 на 100 тыс. человеко-лет. Это заметно ниже, чем прогнозировалось по результатам исследования RE-LY (0,23% в год, или 230 событий на 100 тыс. человеко-лет, при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки и 0,33% в год, или 330 событий на 100 тыс. человеко-лет, при использовании варфарина) [14].

Ключевую роль в безопасности терапии играют соблюдение режима лечения и аккуратный прием назначенных препаратов. Это особенно важно учитывать при терапии дабигатраном, который характеризуется относительно коротким периодом полувыведения, и при пропуске более чем одной дозы пациент остается без антикоагулянтной защиты [15]. Дабигатран на 80% выводится почками, поэтому при его использовании необходима оценка функции почек по клиренсу креатинина. У пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин.) или легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50–79 мл/мин.) клиренс креатинина следует измерять 1 раз в год, а у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креати-

нина 30–49 мл/мин.) – 2–3 раза в год. В итоге Европейское медицинское агентство дополнило официальную информацию о препарате указанием о необходимости определения функции почек (клиренс креатинина) у всех больных до начала лечения дабигатраном и повторной оценки этого показателя не реже одного раза в год у лиц старше 75 лет, а также в клинических ситуациях, когда можно подозревать ухудшение почечной функции (например, гиповолемия, прием некоторых лекарств).

Особый интерес представляют опубликованные данные об экономических аспектах применения дабигатрана в различных системах здравоохранения, указывающие на то, что дабигатран экономически эффективен у большинства пациентов [16, 17]. Совокупное клиническое преимущество с оценкой баланса между ишемическим инсультом и внутричерепными кровотечениями у пациентов с неклапанной ФП было смоделировано для дабигатрана на основании сведений о частоте инсульта и кровотечений в датском национальном когортном исследовании, с одной стороны [18], и данных об исходах в недавних клинических исследованиях НОАК, с другой [19]. При количестве баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 1$ обе дозы дабигатрана (110 мг 2 раза в сутки и 150 мг 2 раза в сутки) показали положительное совокупное клиническое преимущество перед варфарином, в то время как у пациентов с количеством баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ дабигатран превосходил по совокупному положительному клиническому эффекту варфарин независимо от риска кровотечений.

Важную информацию об эффективности и безопасности клинического использования дабигатрана предоставило крупное наблюдательное постмаркетинговое исследование RELY-ABLE, которое было запланировано с целью получения дополнительных сведений о долгосрочных эффектах лечения больных, включенных в закончившееся исследование RE-LY [20]. Пациентов включали в RELY-ABLE

после окончания исследования RE-LY если они продолжали прием дабигатрана и были привержены дальнейшему контролируемому режиму лечения. Слепым методом назначали две дозы дабигатрана. Конечный визит был запланирован на 28-й месяц после включения в исследование, медиана продолжительности наблюдения составила 2,3 года. Регистрируемые события включали инсульт, системные эмболии, ИМ, сосудистую смерть, все случаи смерти. Также регистрировали кровотечения (большие, жизнеугрожающие, малые, общее число); тромбоз глубоких вен и оценивали клиническую эффективность лечения.

Всего 48% пациентов, рандомизированных ранее в RE-LY, продолжили исследование в RELY-ABLE. В общей сложности наблюдался 5851 пациент, распределенный в 2 группы, получающие дабигатран в дозе 110 и 150 мг 2 раза в день. Существенных различий между группами пациентов по численности и основным клиническим характеристикам не было.

Частота инсульта и системных эмболий в RELY-ABLE (табл. 1) была несколько выше, чем в исследовании RE-LY 1,11% для 150 мг 2 раза в день и 1,54% для 110 мг 2 раза в день, что можно объяснить увеличением возраста пациентов и риска тромбоэмболических осложнений. Частота ишемического/неуточненного инсультов соответствовала таковой в RE-LY и была ниже для 150 мг 2 раза в день в сравнении с 110 мг 2 раза в день, но различие не достигло уровня статистической значимости. При этом кумулятивный риск инсульта и системной эмболии оставался низким на протяжении 2,3 года лечения дабигатраном в обеих группах (рис. 1). Частота геморрагического инсульта была незначительной при использовании обеих доз дабигатрана. Частота ИМ была ниже в RELY-ABLE по сравнению с RE-LY и также сравнима для обеих доз дабигатрана. В общей сложности существенной зависимости частоты всех сердечно-сосудистых осложнений и случаев

госпитализации от двух доз дабигатрана не обнаружено.

Клиническая эффективность, оцененная как соотношение уменьшения риска смертельных и инвалидизирующих осложнений и увеличение частоты больших и жизнеугрожающих кровотечений, была сходной для обеих доз дабигатрана (табл. 2) и выше клинической эффективности применения варфарина, за исключением лиц с очень хорошо контролируемым МНО. При этом показатели общей смертности были сопоставимы для обеих доз дабигатрана и соответствовали данным RE-LY (рис. 2). В то же время риск больших кровотечений был выше при использовании дозы 150 мг 2 раза в день. Новых побочных эффектов по сравнению с RE-LY, а также доказательств гепатотоксичности не получено.

Таким образом, исследование RELY-ABLE предоставило дополнительные сведения о безопасности продолженного лечения большой когорты пациентов, страдающих неклапанной ФП. Сравнение двух доз дабигатрана не обнаружило статистически значимых различий в частоте инсульта и смертности, но отмечен более высокий риск больших кровотечений при использовании более высокой дозы препарата. Тем не менее различий между двумя дозами в отношении клинической эффективности дабигатрана с учетом частоты инсульта, кровотечений и смерти не получено.

Перспективы клинического применения дабигатрана этексилата для профилактики ишемического инсульта

В реальной клинической практике неклапанная ФП может сочетаться с различной сердечно-сосудистой патологией, тем самым создаются ситуации, при которых для назначения НОАК, включая дабигатран, нет конкретных рекомендаций. Даже в тщательно спланированном исследовании невозможно предусмотреть многочисленные проблемы, возникающие в повседневной работе при сочетании ФП

с острой и хронической коронарной патологией, мультифокальным атеросклерозом, выполнением интервенционных сосудистых вмешательств и т.д. В обосновании решений врачу могут помочь результаты сопоставления клинической эффективности различных режимов антитромботической терапии, субанализ рандомизированных испытаний, мнения экспертов.

Одним из частых дискуссионных моментов является тактика антитромботической терапии при остром коронарном синдроме (ОКС), развившемся у больных с неклапанной ФП на фоне приема дабигатрана. Считается, что в данном случае необходимо отменить дабигатран, осуществить переход на лечение низкомолекулярными гепаринами и начать двойную антитромботическую терапию [21]. Относительно небольшой период полувыведения дабигатрана (до 12 ч.) позволяет безопасно выполнить данный маневр. После окончания лечения гепаринами к комбинированной антитромботической терапии должен быть присоединен варфарин, однако тройная терапия дополнительно увеличивает риск кровотечений по сравнению с одним антиагрегантом в сочетании с АВК и не сопровождается дополнительной редуцией риска ишемических церебральных осложнений [22]. Поэтому при ОКС и ФП без коронарного стентирования целесообразно продолжить антитромботическое лечение с помощью АВК в комбинации с одним из тромботических антиагрегантов.

В случае выполнения коронарного стентирования возникает необходимость тройной антитромботической терапии, продолжительность которой должна быть увеличена до 1–6 мес. в зависимости от типа стента (голометаллический, с лекарственным покрытием), риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений [23]. Однако в случае невозможности достижения целевых значений МНО при лечении варфарином и иных противопоказаний к его назначению принимается решение в пользу другого НОАК.

Насколько безопасно и эффективно назначение дабигатрана у больных с ОКС на фоне двойной антитромботической терапии позволило ответить проведение 2-й фазы рандомизированного двойного слепого исследования RE-DEEM [24]. В проспективном наблюдении за больными с острым ИМ и синусовым ритмом в течение 28 нед. в 5 сопоставимых по основным характеристикам группах по сравнению с группой плацебо были изучены 4 дозы дабигатрана: 50, 75, 110 и 150 мг 2 раза в день. Все пациенты получали двойную антитромботическую терапию АСК и клопидогрелом. При этом более половины больных подверглись коронарному стентированию. Регистрировали кардиоваскулярную смерть, нефатальный ИМ и негеморрагический инсульт, все случаи смерти, большие и малые кровотечения. Было показано, что назначение дабигатрана в дозах 110 и 150 мг 2 раза в день сопровождалось достоверным снижением коагуляционной активности и двукратным уменьшением частоты кардиоваскулярной смерти и смерти от всех причин. При этом ни одного случая инсульта в группах дабигатрана 110 и 150 мг 2 раза в день не зарегистрировано. Однако присоединение дабигатрана к двойной антитромботической терапии по сравнению с добавлением плацебо ассоциировалось с дозозависимым увеличением относительного риска больших и клинически значимых малых кровотечений при невысоких значениях абсолютного риска. Вместе с тем стало очевидно, что дабигатран при ОКС, в том числе при выполнении коронарного стентирования, может улучшить кардиоваскулярный прогноз, а при сочетании с неклапанной ФП также уменьшить риск тромбоэмболических осложнений. Поэтому в подобной ситуации при невозможности осуществить лечение АВК целесообразно возобновить терапию дабигатраном в дозе 110 или 150 мг 2 раза в день на фоне приема АСК и/или клопидогрела, невзирая на повышенный риск кровотечений, что оправдывается дополни-

Таблица 1. Инсульт, сердечно-сосудистые осложнения и госпитализация (% в год), по данным исследования RELY-ABLE [20]

Осложнения	Д 150 мг, n=2914	Д 110 мг, n=2937	ОР (150 мг против 110 мг)	95% ДИ
Инсульт или системные эмболии	1,46	1,60	0,91	0,69–1,20
Все случаи инсульта	1,24	1,38	0,89	0,66–1,21
Инсульт:				
• ишемический или неуточненный	1,15	1,24	0,92	0,67–1,27
• геморрагический	0,13	0,14	0,89	0,34–2,30
• неинвалидизирующий (шкала Рэнкина 0–2)	0,57	0,77	0,73	0,48–1,13
• инвалидизирующий или фатальный (шкала Рэнкина 3–5)	0,63	0,61	1,03	0,66–1,59
ИМ	0,69	0,72	0,96	0,63–1,45
Легочные эмболии	0,13	0,11	1,14	0,41–3,15
Сердечно-сосудистые причины госпитализации	9,96	9,74	1,03	0,92–1,15
Все случаи госпитализации	18,9	18,4	1,04	0,96–1,12

Примечание. Здесь, в табл. 2 и на рис. 1, 2: Д – дабигатран; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

тельной пользой от снижения риска тромбоемболических осложнений. Более того, в результате субанализа исследования RE-LY среди примерно 1000 пациентов, находившихся на тройной антитромботической терапии (дабигатран + АСК + клопидогрел), наименьшая частота больших кровотечений отмечена в группе дабигатрана 110 мг 2 раза в день – 4,66%, тогда как в группе дабигатрана 150 мг 2 раза в день и варфарина этот показатель составил 4,72 и 5,21% соответственно [25]. Поэтому для минимизации геморрагических осложнений у больных с ОКС и клапанной ФП в период двойной или тройной антитромботической терапии доза дабигатрана должна быть уменьшена до 110 мг 2 раза в день [26].

В недавно опубликованных обновленных американских рекомендациях по вторичной профилактике инсульта 2014 г. были расширены показания к назначению НОАК. Так, у пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой, развившимися на фоне острого ИМ, осложненного тромбозом левого желудочка или нарушением сократимости его передних и/или апикальных отделов со снижением фракции выброса <40%, при условии невозможности назначения АВК, обозначилась

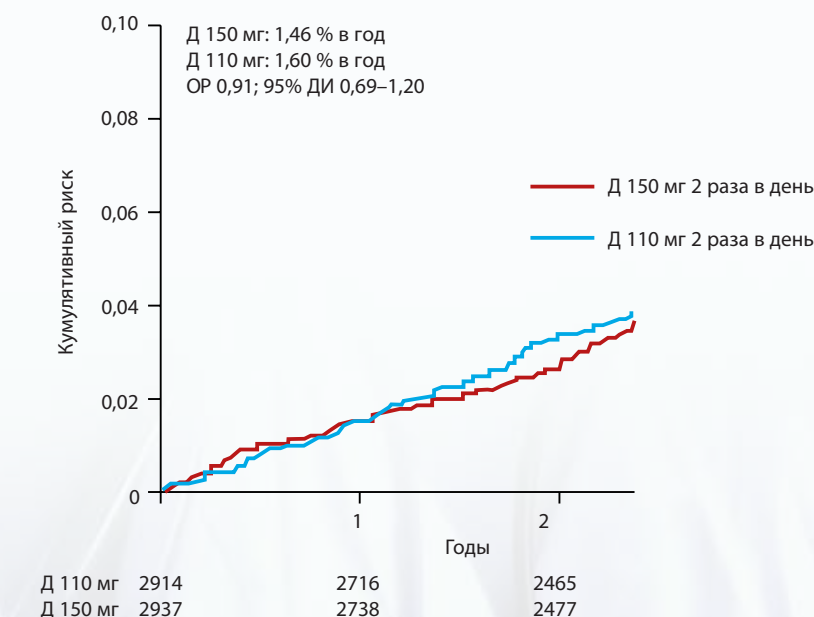


Рисунок 1. Кумулятивный риск инсульта и системных эмболий, по данным исследования RELY-ABLE [20]

альтернатива: для предупреждения повторного инсульта даже при синусовом ритме рекомендованы НОАК, включая дабигатран, в течение не менее 3 мес. от момента развития очаговой неврологической симптоматики [27]. Более того, для вторичной профилактики инсульта у больных с синусовым ритмом, дилатационной или рестриктивной кардиомиопатией при необходимости антикоагулянтной терапии и невозможности проведения лечения с помощью АВК также до-

пускается назначение НОАК, несмотря на отсутствие убедительных сведений об их эффективности при данной кардиальной патологии.

Заключение

На сегодняшний день дабигатран занимает ведущие позиции в качестве перорального антикоагулянта в профилактике инсульта и тромбоемболических осложнений при клапанной ФП [28]. Фиксированный режим дозирования, предсказуемое действие, отсутствие

Таблица 2. Смертность и клиническая эффективность (% в год), по данным исследования RELY-ABLE [20]

Осложнения	Д 150 мг, n=2914	Д 110 мг, n=2937	ОР (150 мг против 110 мг)	95% ДИ
Общая смертность	3,02	3,10	0,97	0,80–1,19
Сосудистая смертность	1,67	1,62	1,03	0,78–1,35
Инвалидизирующий инсульт, жизнеугрожающие кровотечения, смерть	4,53	4,45	1,02	0,86–1,20
Инсульт, системные эмболии, ИМ, легочные эмболии, большие кровотечения, смерть	7,36	6,89	1,07	0,94–1,22

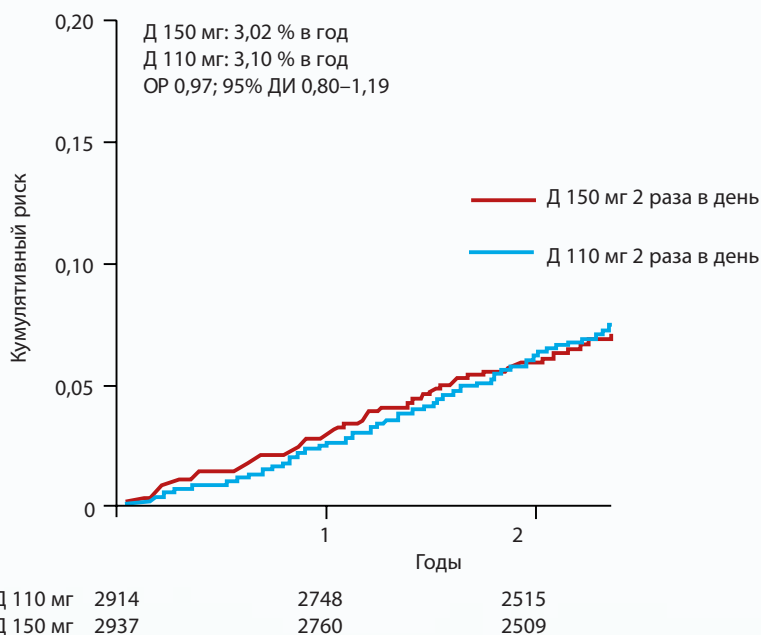


Рисунок 2. Кумулятивный риск общей смертности, по данным исследования RELY-ABLE [20]

необходимости в контроле свертываемости крови и перманентном титровании дозы сделали препарат одним из лидеров среди антитромботических средств, используемых для профилактики кардиоэмболи-

ческого инсульта. Богатый мировой опыт пострегистрационного клинического применения еще раз подтвердил эффективность и безопасность дабигатрана при условии соблюдения всех рекомендаций по

режиму дозирования. Универсальные антитромботические качества препарата в перспективе позволяют надеяться на расширение показаний к применению дабигатрана, не ограничивающихся профилактикой и лечением венозных и предсердных тромбозов и тромбоэмболий. На сегодняшний день существует авторитетное мнение о возможности применения дабигатрана при остром ИМ и коронарном стентировании на фоне неклапанной ФП, при тромбозах левого желудочка, кардиомиопатиях. Несомненно, несколько лет клинического наблюдения не являются достаточным сроком для того, чтобы оценить все достоинства или недостатки лекарственного средства. Только увеличение числа пациентов, получающих адекватную терапию пероральными антикоагулянтами, будет способствовать накоплению глобального опыта и расширению показаний к повседневному применению этих препаратов. ■

Список литературы

1. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupasic A., et al. Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implication. Arch Intern Med. 1995; 155 (5): 469–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1995.00430050045005>.
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; 285 (18): 2370–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>.
3. Naccarelli G.V., Varker H., Lin J., Schulman K.L. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. Am J Cardiol. 2009; 104 (11): 1534–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.022>.
4. Wolf P.A., Abbot R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. Arch Intern Med. 1987; 147 (9): 1561–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1987.00370090041008>.
5. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. 2012. 112 с. [Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh. [Diagnostics and treatment of fibrillation of auricles. RKO, VNOA and ACCX recommendations]. 2012. 112 p.
6. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014 Mar 28; pii: S0735–1097 (14) 01739–2. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.021.
7. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007; 146 (12): 857–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>.

8. Samsa G.P., Matchar D.B., Goldstein L.B., et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med.* 2000; 160 (7): 967–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.7.967>.
9. Baker W., Cios D., Sander S., Coleman C.I. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2009; 15 (3): 244–52.
10. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361 (12): 1139–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
11. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Новые возможности профилактики инсульта при фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012; (1): 36–42. [Parfenov V.A., Verbitskaya S.V. New possibilities in the prevention of stroke in atrial fibrillation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012; (1): 36–42. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-359>.
12. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Новая эра антикоагулянтной терапии в профилактике инсульта при неревматической фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012; (3): 15–9. [Fonyakin A.V., Geraskina L.A. A new era of anticoagulant therapy in the prevention of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012; (3): 15–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-396>.
13. European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117818.pdf.
14. Pradaxa (dabigatran etexilate mesilate). EPAR summary for the public. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf. Date of access: 08.12.2011.
15. Явелов И.С. Применение дабигатрана этексилата для профилактики кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий: как сделать вмешательство наиболее эффективным и безопасным. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011; 7 (6): 757–64. [Yavelov I.S. Application of dabigatran etirsilat for prevention the kardioembolicheskikh of complications at not valvate fibrillation of auricles: how to make intervention by the most effective and safe. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii.* 2011; 7 (6): 757–64. (In Russ.)].
16. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J.* 2012; 33 (12): 1500–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr488>.
17. Wouters H., Thijs V., Annemans L. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation in Belgium. *J of Med Economic.* 2013; 16 (3): 407–14. DOI: 10.3111/13696998.2013.766200.
18. Sorensen R., Gislason G., Torp-Pedersen C., et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2001: a nationwide study. *BMJ. Open* 2013; 3 (5). pii: e002758. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002758.
19. Banerjee A., Lane D.A., Torp-Pedersen C., Lip G.Y. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) vs. no treatment in a «real world» atrial fibrillation population: a modeling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012; 107 (3): 584–9. DOI: 10.1160/TH11-11-0784.
20. Connolly S.J., Walentin L., Ezekowitz M.D., et al. The long-term multicenter observation study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study *Circulation.* 2013; 128 (3): 237–43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139. Epub 2013 Jun 14.
21. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. European Geart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013; 15 (5): 625–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/europace/eut083>.
22. Lamberts M., Olesen J.B., Ruwald M.H., et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2012; 126 (10): 1185–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967>.
23. Freek W.A. Verheugt. Antithrombotic therapy during and after percutaneous coronary intervention in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2013; 128 (18): 2058–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002250.
24. Oldgren J., Budaj A., Granger Ch.B., et al. Dabigatran vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J.* 2011; 32 (22): 2781–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr113>.
25. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011; 123 (21): 2363–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747>.
26. Huber K., Connolly S.J., Kher A., et al. Practical use of dabigatran etexilate for Stroke prevention in atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2013; 67 (6): 516–26. DOI: 10.1111/ijcp.12147.
27. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014 May 1. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
28. Гераскина Л.А. Кардиоэмболический инсульт: многообразие причин и современные подходы к профилактике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013; (4): 60–5. [Geraskina L.A. Cardioembolic stroke: a variety of causes and current approaches to its prevention. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013; (4): 60–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2457>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи одобрена автором. Впервые опубликовано в журнале «Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика», 2/2014, стр. 1–6.

PRA.KZ.2015.13

Новые Европейские методические рекомендации 2013 г. по лечению стабильной ишемической болезни сердца



Лупанов В.П.

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, г. Москва

В сентябре 2013 г. опубликованы обновленные методические рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению стабильной ишемической (коронарной) болезни сердца (ИБС) [1]. 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.

Цели лечения

Существуют две основные цели фармакологического лечения больных стабильной ИБС: облегчение симптомов и предотвращение сердечно-сосудистых осложнений.

Облегчение симптомов стенокардии. Быстродействующие препараты нитроглицерина способны обеспечить немедленное облегчение симптомов стенокардии сразу после начала приступа или, когда симптомы могут появиться (немедленное лечение или профилактика стенокардии). Антиишемические препараты, а также изменение образа жизни, регулярные физические тренировки, обучение пациента, реваскуляризация – все перечисленные методы играют свою роль в минимизации или ликвидации симптомов в течение длительного времени (долгосрочная профилактика).

Предотвращение возникновения сердечно-сосудистых событий. Усилия по предотвращению инфаркта миокарда (ИМ) и смерти от ИБС в первую очередь

направлены на снижение случаев острого тромбообразования и возникновения желудочковой дисфункции. Эти цели достигаются за счет фармакологических воздействий или изменения образа жизни и включают: 1) снижение прогрессирования атеросклеротической бляшки; 2) стабилизацию бляшки путем уменьшения воспаления; 3) предотвращение тромбоза, способствующего разрыву или эрозии бляшки. У пациентов с тяжелыми поражениями коронарных артерий, снабжающих большую площадь миокарда и имеющих высокий риск осложнений, сочетание фармакологической и реваскуляризирующей стратегий предлагает дополнительные возможности для улучшения прогноза за счет повышения перфузии миокарда или предоставления альтернативных путей перфузии.

В профилактике приступов стенокардии на первое место при комбинированной медикаментозной и реваскуляризирующей стратегии обычно выходят фармакологиче-

ские препараты, снижающие нагрузку на сердце и потребность миокарда в кислороде и улучшающие перфузию миокарда [2, 3]. Широко применяются три класса препаратов: органические нитраты, β -адреноблокаторы (БАБ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК).

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 КА, 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 преходящее уменьшение коронарного кровотока (динамический коронарный стеноз), обычно связанное с изменениями сосудистого тонуса, спазмом, дисфункцией эндотелия [4].

В последние годы, наряду со старейшими классами препаратов, такими как нитраты (и их производные), БАБ, БКК, к лечению ИБС могут быть добавлены другие средства с различным механизмом действия (ивабрадин, триметазидин, отчасти никорандил), а также новый препарат ранолазин, косвенно предотвращающий перегрузку

внутриклеточным кальцием, участвующим в снижении ишемии миокарда и являющимся полезным дополнением к основному лечению (табл. 1). В рекомендациях ESC [1] указаны и те препараты, прием которых не приводит к облегчению течения стабильной ИБС и улучшению прогноза больных.

Антиишемические препараты

Нитраты

Нитраты способствуют расширению артериол и венозной вазодилатации, что приводит к купированию синдрома стенокардии напряжения. Нитраты реализуют свое действие благодаря активному компоненту – оксиду азота (NO), и снижению преднагрузки [5, 6].

Препараты короткого действия при приступе стенокардии напряжения.

Прием сублингвально нитроглицерина является стандартом начальной терапии стенокардии напряжения. При возникновении стенокардии пациент должен остановиться, присесть (положение стоя провоцирует обморок, а в положении лежа – усиливается венозный возврат и работа сердца) и принять нитроглицерин сублингвально (0,3–0,6 мг). Принимать препарат следует каждые 5 мин., пока боль не пройдет, либо, когда суммарная доза 1,2 мг была принята в течение 15 мин. Нитроглицерин спрей действует быстрее. Нитроглицерин рекомендуется использовать в профилактических целях, когда стенокардию можно

Таблица 1. Медикаментозное лечение пациентов со стабильной ИБС (ESC Guidelines, 2013)

Показание	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Общие положения		
Оптимальное медикаментозное лечение означает прием по крайней мере одного антиангинального/антиишемического препарата плюс препаратов для профилактики осложнений	I	C
Рекомендуется ознакомить пациентов с характером заболевания, факторами риска и стратегией лечения	I	C
Следует обсудить с пациентом состояние вскоре после начала терапии	I	C
Антиангинальное/антиишемическое лечение		
Рекомендуются короткодействующие нитраты	I	B
Показаны препараты первой линии лечения: БАБ и/или БКК, урежающие пульс для контроля ЧСС и симптомов	I	A
Рекомендуются препараты второй линии лечения: дополнительно длительнодействующие нитраты или ивабрадин, или никорандил, или ранолазин с учетом ЧСС, АД и переносимости	IIa	B
В качестве второй линии лечения может быть рассмотрен триметазидин	IIb	B
При сопутствующих заболеваниях/толерантности показано применение препаратов второй линии в качестве препаратов первой линии лечения у отдельных пациентов (например, дигидропиридины при низкой ЧСС)	I	C
У асимптомных пациентов с большими зонами ишемии миокарда (более 10%) могут быть рассмотрены БАБ	IIa	C
У пациентов с вазоспастической стенокардией должны быть рассмотрены БКК и нитраты, а БАБ исключены	IIa	B
Предупреждение осложнений		
Низкие дозы АСК ежедневно рекомендуются всем пациентам со стабильной ИБС	I	A
Клопидогрел показан в качестве альтернативы в случае непереносимости АСК	I	B
Статины рекомендуются всем больным со стабильной ИБС	I	A
Рекомендуется использование ингибиторов АПФ (или блокаторов рецепторов ангиотензина) при наличии других обстоятельств (например, сердечной недостаточности, гипертензии или сахарного диабета)	I	A

ожидать либо предсказать, например, физическая активность после еды, эмоциональный стресс, сексуальная активность, выход на улицу в холодную погоду [3].

Изосорбида динитрат (5 мг под язык) помогает прервать приступы стенокардии в течение приблизительно 1 ч. Поскольку изосорбида динитрат превращается в печени в фармакологически активный метаболит изосорбид-5-мононитрат, его антиангинальное действие наступает медленнее (в течение 3–4 мин.), чем у нитроглицерина. После перорального приема гемодинамические и антиангинальные эффекты длятся в течение нескольких часов, создавая более длительную защиту против стенокардии, чем при сублингвальном приеме нитроглицерина [7].

Нитраты длительного действия для профилактики стенокардии. Нитраты длительного действия неэффективны, если их назначают непрерывно регулярно в течение продолжительного времени и без свободного от них периода, составляющего около 8–10 ч. (развитие толерантности к нитратам). Прогрессирование эндотелиальной дисфункции является потенциальным осложнением нитратов длительного действия, поэтому наблюдающееся в общей практике рутинное использование нитратов длительного действия в качестве терапии первой линии у больных стенокардией напряжения необходимо пересмотреть [1, 3].

Изосорбида динитрат (пероральный препарат) часто назначают для профилактики стенокардии. В сравнительном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что продолжительность физической нагрузки значительно повышалась в течение 6–8 ч. после однократного перорального приема препарата в дозах 15–120 мг; но только в течение 2 ч. – после приема той же дозы 4 р./сут., несмотря на более высокую концентрацию препарата в плазме крови [7]. Рекомендуется эксцентричное назначение таблеток изосорбида динитрата медленного освобождения 2 р./

сут., при этом доза 40 мг утром и через 7 ч. повторный прием 40 мг не превосходили плацебо в больших многоцентровых исследованиях [7].

Мононитраты имеют аналогичные дозировки и действие, оказываемое изосорбида динитратами. Толерантности к нитратам можно избежать путем изменения дозы и времени введения, а также с помощью назначения препаратов медленного высвобождения [8, 9]. Таким образом, препараты мононитратов быстрого высвобождения следует применять 2 р./сут. либо назначать очень высокие дозы пролонгированных мононитратов также 2 р./сут. для получения длительного антиангинального эффекта. Длительная терапия с помощью изосорбида-5-мононитрата может вызывать эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс и выраженное увеличение экспрессии сосудистого эндотелина-1, что является неблагоприятным фактором (увеличивает частоту коронарных событий) у больных, перенесших ИМ [3].

Трансдермальные пластыри нитроглицерина не дают 24-часового эффекта при длительном использовании. Прерывистое использование с интервалом 12 ч. позволяет получить эффект на 3–5 ч. Однако нет данных об эффективности второй и третьей доз пластыря при длительном приеме.

Побочные эффекты нитратов. Гипотония является наиболее серьезным, а головные боли (ацетилсалициловая кислота (АСК) может их уменьшить) – наиболее распространенным побочным эффектом нитратов (табл. 2). У многих больных, пользующихся нитратами длительного действия, быстро развивается толерантность. Предотвратить ее возникновение и поддерживать эффективность лечения позволяет уменьшение концентрации нитратов до низкого уровня на 8–12 ч. в течение суток. Оно может быть достигнуто назначением препаратов только в то время суток, когда возникновение приступов наиболее вероятно.

Лекарственные взаимодействия. При приеме нитратов с БКК отмечается усиление сосудорасширяющего эффекта. Серьезная гипотония может возникнуть при приеме нитратов с селективными блокаторами фосфодиэстеразы (ФДЭ-5) (силденафил и др.), которые применяются при эректильной дисфункции и для лечения легочной гипертензии. Силденафил снижает АД на 8,4/5,5 мм рт.ст. и более значительно при приеме нитратов. Нитраты не должны применяться с α -адреноблокаторами у больных с заболеваниями простаты. У мужчин с проблемами предстательной железы, принимающих тамсулозин (α_1 -блокатор адренорецепторов простаты), возможно назначение нитратов.

Молсидомин. Является прямым донатором оксида азота (NO), обладает антиишемическим действием, схожим с изосорбида динитратом [10]. Препарат пролонгированного действия, назначается в дозе 16 мг 1 р./сут. Доза молсидомина 8 мг 2 р./сут. так же эффективна, как 16 мг 1 р./сут.

Бета-адреноблокаторы (БАБ)

БАБ действуют непосредственно на сердце, уменьшая ЧСС, сократимость, атриовентрикулярную (АВ) проводимость и эктопическую активность. Кроме того, они могут увеличить перфузию в ишемизированных областях, продлевая диастолу и увеличивая сосудистое сопротивление в неишемизированных областях. У пациентов после ИМ прием БАБ снижает на 30% риск сердечно-сосудистой смерти и ИМ [11, 12]. Таким образом, БАБ могут защищать пациентов со стабильной ИБС от сердечно-сосудистых осложнений, но без подтверждающих доказательств при плацебо-контролируемых клинических испытаниях.

Однако недавно проведенный ретроспективный анализ REACH регистр [13] подтвердил, что у пациентов с любым фактором риска ИБС, перенесенным ранее ИМ или с ИБС без ИМ применение β -блокаторов не ассоциировалось со снижением риска сердеч-

но-сосудистых событий. Однако в проведенном анализе не хватает статистической мощности исследования и рандомизированной оценки результатов лечения. Среди остальных ограничений в этом исследовании следует отметить, что большинство испытаний БАБ у пациентов после ИМ проводили перед осуществлением других вторичных профилактических вмешательств, таких как назначение статинов и ингибиторов АПФ, тем самым оставляя неопределенность в отношении эффективности БАБ при добавлении к современным терапевтическим стратегиям.

Доказано, что БАБ эффективны в борьбе со стенокардией при ФН, они повышают мощность нагрузки и снижают как симптоматическую, так и бессимптомную ишемию миокарда. Что касается контроля стенокардии, то БАБ и БКК обладают одинаковым эффектом [14–16]. БАБ можно комбинировать с дигидропиридинами. Однако комбинация БАБ с верапамилом и дилтиаземом должна быть исключена в связи с риском брадикардии или АВ-блокады. Наиболее широко в Европе используют БАБ с преимущественной блокадой β_1 -рецепторов, такие как метопролол, бисопролол, атенолол или небиволол; также часто применяется карведилол – неселективный β - α_1 -блокатор [17]. Все перечисленные БАБ снижают кардиальные события у пациентов с сердечной недостаточностью [18]. БАБ должны быть первой линией антиангинальных препаратов при стабильной ИБС у пациентов без противопоказаний. Небиволол и бисопролол частично выделяются почками, в то время как карведилол и метопролол метаболизируются в печени, следовательно, последние имеют более высокий уровень безопасности у больных с заболеванием почек.

В многочисленных исследованиях было показано, что БАБ существенно уменьшают вероятность внезапной смерти, повторного ИМ и увеличивают общую продолжительность жизни больных,

перенесших ИМ. БАБ значительно улучшают прогноз жизни больных в том случае, если ИБС осложнена сердечной недостаточностью (СН). БАБ оказывают антиангинальное, гипотензивное действие, уменьшают ЧСС, обладают антиаритмическими и антиадренергическими свойствами, угнетают синоатриальную (СА) и (АВ) проводимость, а также сократимость миокарда [12]. БАБ являются препаратами первой линии при назначении антиангинальной терапии у пациентов со стабильной стенокардией при отсутствии противопоказаний. Между БАБ существуют некоторые различия, определяющие выбор конкретного препарата у конкретного больного.

Под кардиоселективностью понимают соотношение блокирующего действия в отношении β_1 -адренорецепторов, находящихся в сердце, и β_2 -адренорецепторов, расположенных преимущественно в бронхах и периферических сосудах. В настоящее время очевидно, что предпочтение следует отдавать селективным БАБ. Они реже, чем неселективные БАБ, обладают побочными действиями. Их эффективность была доказана в крупных клинических исследованиях. Такие данные были получены при использовании метопролола замедленного высвобождения, бисопролола, небиволола, карведилола. Поэтому эти БАБ рекомендуют назначать больным, перенесшим ИМ. По выраженности кардиоселективности различают неселективные (пропранолол, пиндолол) и относительно кардиоселективные БАБ (атенолол, бисопролол, метопролол, небиволол). Наибольшей кардиоселективностью обладают бисопролол и небиволол. Кардиоселективность дозозависима, она существенно уменьшается или нивелируется при использовании БАБ в высоких дозах. БАБ эффективно устраняют ишемию миокарда и увеличивают толерантность к нагрузке у больных со стенокардией. Свидетельств преимуществ каких-либо препаратов нет, но иногда большей лучше отвечает на опре-

деленный БАБ. Внезапная отмена БАБ способна вызвать утяжеление стенокардии, поэтому снижать дозу следует постепенно. Из БАБ при длительной вторичной профилактике после ИМ доказана эффективность карведилола, метопролола и пропранолола. На эффект этих препаратов при стабильной стенокардии можно рассчитывать лишь в том случае, если при их назначении достигается отчетливой блокады β -адренорецепторов. Для этого необходимо поддерживать ЧСС покоя в пределах 55–60 уд./мин. У больных с более выраженной стенокардией можно уменьшать ЧСС до 50 уд./мин. при условии, что такая брадикардия не вызывает неприятных ощущений и не развивается АВ-блокада.

Основные побочные эффекты.

Все БАБ уменьшают ЧСС и могут подавлять сократимость миокарда. Их нельзя назначать больным с синдромом слабости синусового узла (СССУ) и АВ-блокадой II–III ст. без функционирующего искусственного водителя ритма. БАБ потенциально способны вызывать СН или ухудшать ее течение; однако при длительном применении с медленным ступенчатым увеличением дозы ряд БАБ положительно влияют на прогноз у больных с хронической ХСН. БАБ (как неселективные, так и относительно кардиоселективные) способны вызывать бронхоспазм. Это действие потенциально очень опасно у больных с бронхиальной астмой, тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), поэтому таким больным БАБ назначать не следует. Только в случаях, когда польза от БАБ несомненна, альтернативное лечение отсутствует и нет бронхообструктивного синдрома, можно использовать один из кардиоселективных БАБ (с крайней осторожностью, под контролем врача, начиная с очень низких доз и предпочтительнее – с короткодействующих препаратов) (табл. 1).

Применение БАБ может сопровождаться чувством слабости, повышенной утомляемостью, нарушениями сна с кошмарными

сновидениями (менее характерно для водорастворимых БАБ (атенолол)), похолоданием конечностей (менее характерно для невысоких доз кардиоселективных БАБ и препаратов с внутренней симпатомиметической активностью (пиндол, ацебуталол, окспренолол)). Комбинированной терапии БАБ с БКК (верапамил и дилтиазем) следует избегать из-за риска развития брадикардии или АВ-блокады. В качестве абсолютного противопоказания к применению БАБ рассматривают только критическую ишемию нижних конечностей. Сахарный диабет (СД) не является противопоказанием к применению БАБ. Однако они могут приводить к некоторому снижению толерантности к глюкозе и изменять метаболические и вегетативные реакции на гипогликемию. При СД предпочтительнее назначать кардиоселективные препараты. У больных СД с частыми эпизодами гипогликемии БАБ применять не следует.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

В настоящее время нет данных, подтверждающих благоприятное влияние БКК на прогноз у больных неосложненной стабильной стенокардией, хотя препараты этой группы, снижающие ЧСС, могут быть альтернативой БАБ (в случае их плохой переносимости) у больных, перенесших ИМ и не страдающих СН. По химической структуре различают производные дигидропиридина (нифедипин, амлодипин, лацидипин, нимодипин, фелодипин и др.), бензодиазепина (дилтиазем) и фенилалкиламина (верапамил).

БКК, рефлекторно увеличивающие ЧСС (производные дигидропиридина) препятствуют перемещению ионов кальция через кальциевые каналы преимущественно L-типа. Воздействуют на кардиомиоциты (уменьшают сократимость миокарда), клетки проводящей системы сердца (подавляют образование и проведение электрических импульсов), гладкомышечные клетки артерий (снижают тонус коронарных и перифери-

ческих сосудов). БКК различаются точками приложения действия, поэтому их терапевтические эффекты варьируют в гораздо большей степени, чем у БАБ. Дигидропиридины в большей степени действуют на артериолы, верапамил влияет преимущественно на миокард, дилтиазем занимает промежуточное положение. С практической точки зрения выделяют БКК, рефлекторно увеличивающие ЧСС (производные дигидропиридина) и уменьшающие ЧСС (верапамил и дилтиазем), по действию во многом сходные с БАБ. Среди дигидропиридинов имеются короткодействующие (нифедипин и др.) и длительно действующие препараты (амлодипин, лацидипин, в меньшей степени фелодипин). Короткодействующие дигидропиридины (особенно нифедипин) способствуют рефлекторной активации симпатического отдела вегетативной нервной системы в ответ на быстрое снижение АД с возникновением тахикардии, что нежелательно и потенциально опасно, особенно у больных ИБС. Это влияние менее выражено при использовании лекарственных форм с замедленным высвобождением и при одновременном назначении БАБ.

Нифедипин расслабляет гладкую мускулатуру сосудов и расширяет коронарные и периферические артерии. По сравнению с верапамилом оказывает более выраженное действие на сосуды и меньшее на сердце, не обладает антиаритмической активностью. Отрицательному инотропному эффекту нифедипина противостоит уменьшение нагрузки на миокард за счет снижения общего периферического сопротивления. Препараты нифедипина короткого действия не рекомендуют для лечения стенокардии и АГ, поскольку их использование может сопровождаться быстрым и непредсказуемым снижением АД с рефлекторной активацией симпатической нервной системы и тахикардией.

Амлодипин – длительно действующий дигидропиридин; в большей степени влияет на глад-

кую мускулатуру артериол, чем на сократимость и проводимость миокарда, не обладает антиаритмической активностью. Назначается при АГ, стенокардии. Противопоказания: гиперчувствительность (в т.ч. к другим дигидропиридинам), тяжелая артериальная гипотония (САД <90 мм рт.ст.), обострение ИБС (без одновременного применения БАБ), выраженный стеноз устья аорты (табл. 2). Побочные эффекты: боль в животе, тошнота, сердцебиение, покраснение кожи, головная боль, головокружение, расстройства сна, слабость, периферические отеки; реже – нарушения со стороны ЖКТ, сухость во рту, нарушения вкуса. С осторожностью назначать при печеночной недостаточности (уменьшить дозу), хронической СН или выраженной сократительной дисфункции ЛЖ, обострении КБС, стенозе устья аорты или субаортальном стенозе; избегать резкой отмены (возможность усугубления стенокардии).

Амлодипин и фелодипин сходны с нифедипином, но практически не снижают сократимости миокарда. Они имеют большую продолжительность действия и могут назначаться 1 р./сут. Пролонгированные лекарственные формы нифедипина, амлодипин и фелодипин используют для лечения АГ и стенокардии. Они оказывают выраженное положительное действие при формах стенокардии, обусловленных спазмом коронарных артерий.

Лацидипин и лерканидипин используют только для лечения АГ. Наиболее частые побочные эффекты дигидропиридинов связаны с вазодилатацией: прилив жара и головная боль (обычно уменьшается через несколько дней), отеки лодыжек (только частично уменьшаются при назначении диуретиков).

Верапамил используют для лечения стенокардии, АГ и нарушений ритма сердца. Он оказывает наиболее выраженное негативное инотропное действие, уменьшает ЧСС, может замедлить СА- и АВ-проводимость. Препарат спо-

Таблица 2. Основные побочные эффекты, противопоказания, межлекарственные взаимодействия и предостережения при приеме антиишемических препаратов (ESC Guidelines 2013, с добавлениями)

Класс препаратов	Побочные эффекты (часто или очень часто)	Противопоказания	Межлекарственные взаимодействия	Предостережения
Короткодействующие и пролонгированные нитраты	<ul style="list-style-type: none"> головная боль; приливы жара, покраснение лица; гипотензия; обмороки и постуральная гипотензия; рефлекторная тахикардия; метгемоглобинемия 	<ul style="list-style-type: none"> гипертрофическая обструктивная кардиопатия 	<ul style="list-style-type: none"> ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (силденафил или подобные препараты); α-адренергические блокаторы (фентоламин, празозин, пирроксан и др.); блокаторы кальциевых каналов 	–
БАБ (атенолол, метопролол медленного высвобождения, бисопролол, карведилол)	<ul style="list-style-type: none"> усталость, депрессия; брадикардия; блокада сердца; бронхоспазм; периферическая вазоконстрикция; постуральная гипотензия; импотенция; гипогликемия/маскировка признаков гипогликемии 	<ul style="list-style-type: none"> низкая ЧСС или нарушение проводимости сердца; кардиогенный шок; астма; осторожность при ХОБЛ; могут использоваться β-блокаторы, если проводится лечение полностью с применением ингаляций стероидных препаратов или длительно действующими β-агонистам (изопротеренол, сольбутамол и др.); тяжелое сосудистое заболевание периферических артерий; декомпенсированная сердечная недостаточность; вазоспастическая стенокардия 	<ul style="list-style-type: none"> урежающие ритм антагонисты кальция; депрессоры синусового узла или атриовентрикулярного проведения 	<ul style="list-style-type: none"> сахарный диабет; ХОБЛ
БКК (урежающие ЧСС)	<ul style="list-style-type: none"> брадикардия; дефект (блокада) проведения сердца; низкая фракция выброса; запор; гиперплазия десен 	<ul style="list-style-type: none"> низкая ЧСС или нарушение ритма сердца; симптом слабости синусового узла; застойная сердечная недостаточность; низкое АД 	<ul style="list-style-type: none"> кардиодепрессанты (β-блокаторы, флекаинид); одновременный прием СYP3A4 субстратов 	–
БКК (дигидропиридины)	<ul style="list-style-type: none"> головная боль; отеки лодыжек; усталость; приливы; рефлекторная тахикардия 	<ul style="list-style-type: none"> кардиогенный шок; тяжелый аортальный стеноз; обструктивная кардиомиопатия 	<ul style="list-style-type: none"> СYP3A4 субстраты 	–
Ивабрадин	<ul style="list-style-type: none"> визуальные нарушения (фотопсия и затуманенность зрения); головная боль, головокружение; брадикардия; фибрилляция предсердий; блокада сердца 	<ul style="list-style-type: none"> низкая ЧСС или нарушение ритма сердца; аллергия; тяжелое заболевание печени 	<ul style="list-style-type: none"> лекарства, удлиняющие интервал QT; одновременный прием мощных ингибиторов цитохрома СYP3A4: антибиотиков (макролиды), коназолов, ингибиторов ВИЧ-протеаз (человеческого вируса иммунодефицита); антигрибковые препараты 	<ul style="list-style-type: none"> возраст >75 лет; тяжелая почечная недостаточность

Никорандил	<ul style="list-style-type: none"> головная боль; приливы, покраснение лица; головокружение, слабость; тошнота; гипотензия; оральная, анальная, гастро-интестинальная ульцирация 	<ul style="list-style-type: none"> кардиогенный шок; сердечная недостаточность; низкое АД 	<ul style="list-style-type: none"> ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (силденафил или подобные препараты) 	–
Триметазидин	<ul style="list-style-type: none"> дискомфорт в желудке; тошнота; головная боль; нарушения движения и походки 	<ul style="list-style-type: none"> аллергия; болезнь Паркинсона; тремор и нарушения движений; тяжелая почечная недостаточность 	<ul style="list-style-type: none"> не сообщалось 	<ul style="list-style-type: none"> умеренная почечная недостаточность; пожилые
Ранолазин	<ul style="list-style-type: none"> головокружение; запор; тошнота; увеличение интервала QT 	<ul style="list-style-type: none"> цирроз печени 	<ul style="list-style-type: none"> одновременный прием: ингибиторов цитохрома CYP3A4 (дигоксин, симвастатин, циклоспорин); лекарств, удлиняющих интервал QT 	–
Аллопуринол	<ul style="list-style-type: none"> сыпь; дискомфорт в желудке 	<ul style="list-style-type: none"> гиперчувствительность 	<ul style="list-style-type: none"> меркаптопурины/ азатиоприны 	<ul style="list-style-type: none"> тяжелая почечная недостаточность

способствует утяжелению СН и нарушений проводимости, в высоких дозах может вызвать артериальную гипотонию, поэтому не должен использоваться в комбинации с БАБ. Противопоказания: выраженная артериальная гипотония и брадикардия; СН или выраженное нарушение сократительной функции ЛЖ; СССУ, СА-блокада, АВ-блокада II–III ст. (если не установлен искусственный водитель ритма сердца); фибрилляция или трепетание предсердий при синдроме WPW, желудочковая тахикардия. Побочные эффекты: запор; реже – тошнота, рвота, прилив крови к лицу, головная боль, головокружение, слабость, отеки лодыжек; редко: преходящее нарушение функции печени, миалгия, артралгия, парестезии, гинекомастия и гиперплазия десен при длительном лечении; после внутривенного введения или в высоких дозах: артериальная гипотония, СН, брадикардия, внутрисердечная блокада, асистолия. Предостережения: АВ-блокада I ст., острая фаза ИМ, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, почечная и печеночная недостаточность (при тя-

желой – уменьшить дозу); резкая отмена может спровоцировать утяжеление стенокардии.

Дилтиазем эффективен при стенокардии и нарушениях ритма сердца, длительно действующие лекарственные формы используют для лечения АГ. Дает менее выраженный отрицательный инотропный эффект по сравнению с верапамилом; существенное уменьшение сократимости миокарда возникает реже, однако из-за риска брадикардии его с осторожностью следует использовать в сочетании с БАБ. Дилтиазем, с его низким профилем побочных эффектов, имеет преимущество по сравнению с верапамилом при лечении стенокардии напряжения.

Ивабрадин

Недавно был создан новый класс антиангинальных препаратов – ингибиторы If-каналов клеток синусового узла, селективно урежающие синусовый ритм [19]. Их первый представитель ивабрадин показал выраженный антиангинальный эффект, сопоставимый с эффектом БАБ [19, 20]. Появились данные об усилении антиишемического эффекта при добавлении ивабрадина

к атенололу при безопасности этой комбинации [21]. Ивабрадин был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) для терапии хронической стабильной стенокардии у пациентов с непереносимостью или недостаточно контролируемой БАБ ЧСС (более 60 уд./мин.) при синусовом ритме.

По результатам исследования BEAUTIFUL [22], назначение ивабрадина больным стабильной стенокардией, с дисфункцией ЛЖ и при ЧСС >70 уд./мин. снижает повышенный риск развития ИМ на 36% и частоту процедур реваскуляризации миокарда – на 30%. Ивабрадин селективно подавляет If-каналы синусового узла, дозозависимо снижает ЧСС. Препарат не влияет на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, сократительную способность миокарда, процессы реполяризации желудочков; практически не изменяет общее периферическое сопротивление и АД. Назначается при стабильной стенокардии: у больных с синусовым ритмом при невозможности использовать БАБ из-за противопоказаний или непе-

реносимости, а также в сочетании с ними. При хронической СН ивабрадин назначают для снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений у больных с синусовым ритмом и ЧСС >70 уд./мин.

Противопоказания: ЧСС <60 уд./мин., выраженная артериальная гипотония, нестабильная стенокардия и острый ИМ, синдром СССУ, СА-блокада, АВ-блокада III ст., искусственный водитель ритма сердца, одновременный прием мощных ингибиторов цитохрома P4503A4 (кетоназол, антибиотики-макролиды, ингибиторы ВИЧ-протеаз), тяжелая печеночная недостаточность, возраст до 18 лет. К побочным эффектам относятся: брадикардия, АВ-блокада, желудочковые экстрасистолы, головная боль, головокружение, фотопсия и затуманенность зрения; реже: тошнота, запор, понос, сердцебиение, суправентрикулярная экстрасистолия, одышка, мышечные спазмы, эозинофилия, повышение концентрации мочевой кислоты, креатинина. С осторожностью следует назначать ивабрадин при недавнем нарушении мозгового кровообращения, АВ-блокаде II ст., фибрилляции предсердий и других аритмиях (лечение неэффективно), артериальной гипотонии, печеночной и тяжелой почечной недостаточности, при одновременном приеме лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, умеренных ингибиторов цитохрома P4503A4 (грейпфрутового сока, верапамила, дилтиазема). При сочетании с амиодароном, дизопирамидом и другими лекарственными средствами (ЛС), удлиняющими интервал QT, увеличивается риск брадикардии и желудочковой аритмии; выраженное повышение концентрации наблюдается при одновременном применении кларитромицина, эритромицина, телитромицина, дилтиазема, верапамила, кетоназола, интраконазола, грейпфрутового сока (исключить совместное применение); при стабильной стенокардии назначают перорально 5 мг 2 р./сут. (у пожилых – 2,5 мг 2 р./сут.), при необходимости через 3–4 нед. – увеличение дозы до 7,5 мг

2 р./сут., при плохой переносимости – уменьшение дозы до 2,5 мг 2 р./сут.

Никорандил

Никорандил – нитратный производный никотинамида, рекомендуется для предупреждения и длительного лечения стенокардии [23], может дополнительно назначаться к терапии БАБ или БКК, а также в монотерапии при противопоказаниях к ним или непереносимости. Особенности строения молекулы никорандила обеспечивают двойной механизм его действия: активацию АТФ-зависимых калиевых каналов и нитратоподобное действие. Никорандил расширяет эпикардальные коронарные артерии и стимулирует АТФ-чувствительные калиевые каналы в гладких мышцах сосудов. Кроме того, никорандил воспроизводит эффект ишемического preconditionирования – адаптации миокарда к повторным эпизодам ишемии [23]. Уникальность никорандила заключается в том, что он в отличие от БАБ, БКК и нитратов не только оказывает антиангинальное действие, но и влияет на прогноз стабильной ИБС. В крупных многоцентровых исследованиях была продемонстрирована способность никорандила уменьшать число неблагоприятных исходов у пациентов со стабильной стенокардией. Так, в проспективном исследовании IONA продолжительностью 1,6 лет у 5126 пациентов со стабильной стенокардией на терапии никорандилом было показано уменьшение сердечно-сосудистых осложнений на 14% (относительный риск 0,86; $p < 0,027$) [24]. Тем не менее, об облегчении симптомов не сообщалось. Длительное применение никорандила способствует стабилизации коронарных атеросклеротических бляшек у пациентов со стабильной стенокардией, нормализует функцию эндотелия и способствует уменьшению выраженности свободнорадикального окисления [25]. Никорандил эффективен также у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. На практике была продемонстрирована способность никорандила снижать частоту раз-

вития аритмий, что также связано с моделированием феномена ишемического preconditionирования. Имеются данные о положительном влиянии никорандила на мозговое кровообращение. В обзоре 20 проспективных контролируемых исследований было показано, что число побочных эффектов на фоне приема никорандила сравнимо с таковым при терапии нитратами, БАБ, БКК, однако никорандил в отличие от БКК не влияет на уровень АД и ЧСС [23]. Никорандил не вызывает развития толерантности, не влияет на проводимость и сократимость миокарда, липидный обмен и метаболизм глюкозы. Прием никорандила обеспечивает одновременное снижение пред- и посленагрузки на левый желудочек, но приводит лишь к минимальному влиянию на гемодинамику.

Наиболее частые побочные эффекты никорандила – головная боль (3,5–9,5%) и головокружение (0,65%). Иногда побочные эффекты включают оральные, кишечные и перианальные язвы. Для снижения вероятности развития побочных реакций целесообразно начинать терапию низкими дозами никорандила с последующим титрованием до достижения желаемого клинического эффекта.

Триметазидин

В основе антиишемического действия триметазидаина лежит его способность повышать синтез аденозинтрифосфорной кислоты в кардиомиоцитах при недостаточном поступлении кислорода за счет частичного переключения метаболизма миокарда с окисления жирных кислот на менее кислородозатратный путь – окисление глюкозы [26]. Это увеличивает коронарный резерв, хотя антиангинальный эффект триметазидаина происходит не за счет снижения ЧСС и сократимости миокарда или вазодилатации. Триметазидин способен уменьшать ишемию миокарда на ранних этапах ее развития (на уровне метаболических нарушений) и тем самым предотвращать возникновение ее более поздних проявлений – ангинозной боли, нарушений ритма сердца, сни-

жения сократительной способности миокарда [27].

Триметазидин по сравнению с плацебо значительно сокращает частоту еженедельных приступов стенокардии, потребление нитратов и время наступления выраженной депрессии сегмента ST при нагрузочных пробах. Триметазидин возможно использовать либо как добавление к стандартной терапии, либо как замену ей при ее плохой переносимости. Препарат не применяется в США, но широко используется в Европе, в РФ и в более чем 80 странах мира. Триметазидин может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности БАБ, БКК и нитратов, а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению [1]. Влияние триметазида на прогноз не было изучено в больших исследованиях. Препарат противопоказан при болезни Паркинсона и расстройстве движений, треморе, мышечной ригидности, синдроме беспокойных ног [28, 29].

Ранолазин

Это частичный ингибитор окисления жирных кислот, у которого установлены антиангинальные свойства. Он является селективным ингибитором поздних натриевых каналов, которые предотвращают перегрузку внутриклеточным кальцием – негативным фактором при ишемии миокарда. Ранолазин снижает сократимость, жесткость миокардиальной стенки, оказывает антиишемический эффект и улучшает перфузию миокарда без изменения сердечного ритма и АД [30, 31]. Антиангинальная эффективность ранолазина была показана в нескольких исследованиях у больных ИБС со стабильной стенокардией. Препарат метаболического действия, он снижает потребность миокарда в кислороде. Ранолазин показан для применения в сочетании с традиционной антиангинальной терапией у тех пациентов, у которых остаются симптомы при приеме традиционных средств. По сравнению с плацебо ранолазин снижал частоту при-

ступов стенокардии и увеличивал толерантность к физической нагрузке в большом исследовании у пациентов со стенокардией, перенесших острый коронарный синдром [32].

При приеме препарата может происходить удлинение интервала QT на ЭКГ (приблизительно на 6 миллисекунд на максимально рекомендуемой дозе), хотя этот факт и не считается ответственным за феномен *torsades de pointes*, особенно у пациентов, которые испытывают головокружение. Ранолазин также снижает гликированный гемоглобин (HbA1c) у больных СД, но механизм и последствия этого пока не установлены. Комбинированная терапия ранолазином (1000 мг 2 р./сут.) с симвастатином увеличивает концентрацию в плазме симвастатина и его активного метаболита в 2 раза. Ранолазин хорошо переносится, побочные эффекты: запор, тошнота, головокружение и головная боль встречаются редко. Частота синкопе при приеме ранолазина менее 1%.

Аллопуринол

Аллопуринол является ингибитором ксантиноксидазы, которая снижает мочевую кислоту у больных с подагрой и обладает также антиангинальным действием. Имеется ограниченное число клинических доказательств, но в рандомизированном перекрестном исследовании 65 пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца назначение аллопуринола в дозе 600 мг/сут. увеличивало время нагрузки до появления ишемической депрессии сегмента ST на ЭКГ и до появления болей в грудной клетке [33]. При нарушении функции почек такие высокие дозы аллопуринола могут вызывать токсические побочные эффекты. При лечении в оптимальных дозах больных со стабильной ИБС аллопуринол снижал сосудистый оксидативный стресс.

Другие препараты

Анальгетики. Использование селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (COX-2) и традиционных неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) было связано с повышением

риска развития сердечно-сосудистых событий в последних клинических испытаниях при лечении артрита и профилактике рака и поэтому не рекомендуется [34, 35]. У больных с повышенным риском сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, которые нуждаются в снятии боли, рекомендуется начать лечение с ацетаминофена или АСК в самой низкой эффективной дозе, особенно при краткосрочной потребности. Если для адекватного обезболивания требуется применение НПВП, эти средства должны быть использованы в самых низких эффективных дозах и в течение возможно короткого времени. У больных с атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями при стабильной ИБС, если необходимо лечение, в частности НПВП, по другим причинам необходимо назначать низкие дозы АСК для обеспечения эффективного ингибирования тромбоцитов.

Пациентам с низким АД антиангинальные препараты необходимо назначать с очень низких доз, с преимущественным использованием препаратов, не влияющих или ограниченно влияющих на АД, таких как ивабрадин (у больных с синусовым ритмом), ранолазин или триметазидин.

Пациенты с низкой ЧСС. Несколько исследований показали, что увеличение ЧСС в покое является независимым фактором риска неблагоприятного исхода у пациентов со стабильной ИБС. Существует линейная зависимость между ЧСС в покое и основными сердечно-сосудистыми событиями со стойким снижением последних при низкой ЧСС [22]. Применения БАБ, ивабрадина, урежающих пульс БКК следует избегать либо при необходимости назначать с осторожностью и с очень низких доз.

Стратегия лечения

В таблице 1 обобщается медикаментозное лечение больных стабильной коронарной болезнью сердца [1]. Эта общая стратегия может быть скорректирована в соответствии с наличием у пациента сопутствующих заболеваний, противопоказаний,

личных предпочтений и стоимости лекарств. Медикаментозное лечение состоит из комбинации по крайней мере одного препарата для облегчения стенокардии плюс препараты для улучшения прогноза (дезагреганты, гиполипидемические средства, ингибиторы АПФ), а также использования нитроглицерина сублингвально для снятия приступов боли в груди.

В качестве первой линии лечения рекомендуются БАБ или БКК с добавлением короткодействующих нитратов для контроля симптомов и

ЧСС. Если симптомы не контролируются, рекомендуется переход на другой вариант (БКК или БАБ) либо сочетание БАК с дигидропиридиновыми БКК. Комбинация урежающих пульс БКК с БАБ не рекомендуется. Другие антиангинальные препараты могут быть использованы в качестве второй линии терапии, когда симптомы контролируются неудовлетворительно. У отдельных пациентов с непереносимостью или противопоказаниями к БАБ и БКК препараты второго ряда могут быть

использованы в качестве первой линии терапии. В таблице 1 указаны общепринятые классы рекомендаций и уровни доказательств [1, 18].

Профилактика сердечно-сосудистых событий оптимально достигается назначением антиагрегантов (низкие дозы АСК, ингибиторы P2Y₁₂-тромбоцитов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) и статинов. У некоторых пациентов может быть рассмотрено использование ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина. ■

Список литературы

1. Montalescot C., Sechtem U. et al 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // Eur. Heart J. doi: 10.1093/eurheartj/ent296.
2. Palaniswamy C., Aronow W.S. Treatment of stable angina pectoris // Am. J. Ther. 2011. Vol. 18 (5). P. e138–e152.
3. Henderson R.F., O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance // Heart. 2012. Vol. 98. P. 500–507.
4. Pepine C.J., Douglas P.S. Rethinking stable ischemic heart disease. Is this the beginning of a new era? // JACC. 2012. Vol. 60, №11. P. 957–959.
5. Gori T., Parker J.D. Long-term therapy with organic nitrates: the pros and cons of nitric oxide replacement therapy // JACC. 2004. Vol. 44 (3). P. 632–634.
6. Opie L.Y., Horowitz J.D. Nitrates and newer anti-anginals // Drugs for the Heart. 8th ed: Elsevier, 2012.
7. Thadani U., Fung H.L., Darke A.C., Parker J.O. Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action and dose-response relation during acute and sustained therapy // Am. J. Cardiol. 1982. Vol. 49. P. 411–419.
8. Parker J.O. Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris // Am. J. Cardiol. 1993. Vol. 72. P. 871–876.
9. Chysant S.G., Glasser S.P., Bittar N. et al. Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris // Am. J. Cardiol. 1993. Vol. 72. P. 1249–1256.
10. Wagner F., Gohlke-Barwolf C., Trenk D. et al. Differences in the antiischaemic effects of molsidomine and isosorbide dinitrate (ISDN) during acute and short-term administration in stable angina pectoris // Eur. Heart J. 1991. Vol. 12. P. 994–999.
11. Yusuf S., Wittes J., Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction // JAMA. 1988. Vol. 260. P. 2088–2093.
12. Reiter M.J. Cardiovascular drug class specificity: -blockers // Progress in Cardiovas Dis. 2004. Vol. 47, №1. P. 11–33.
13. Bangalore S., Steg G., Deedwania P. et al. Beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease // JAMA. 2012. Vol. 308 (13). P. 1340–1349.
14. Meyer T.E., Adnams C., Commerford P. Comparison of the efficacy of atenolol and combination with slow-release nifedipine in chronic stable angina // Cardiovas. Drugs Ther. 1993. Vol. 7. P. 909–913.
15. Fox K.M., Mulcahy D., Findlay I. et al. The Total Ischaemic Burden European Trial of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemia burden in 608 patients with stable angina // The TIBET Study Group. Eur. Heart J. 1996. Vol. 17. P. 96–103.
16. Rehngvist N., Hjemdahl P., Billing E. et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APStS) // Eur. Heart J. 1996. Vol. 17. P. 76–81.
17. Jonsson G., Abdelnoor M., Muller C. et al. A comparison of the two beta-blockers carvedilol and atenolol on left ventricular ejection fraction and clinical endpoints after myocardial infarction; a single-centre, randomized study of 232 patients // Cardiol. 2005. Vol. 103 (3). P. 148–155.
18. Guidelines on the management of stable angina pectoris – executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology (Fox K. et al.) // Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. P. 1341–1381.
19. Tardif J.C., Ford I., Tendera M. et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. P. 2529–2536.
20. Tendera M., Borer J.S., Tardif J.C. Efficacy of I(f) inhibition with ivabradine in different subpopulations with stable angina pectoris // Cardiol. 2009. Vol. 114 (2). P. 116–125.
21. Tardif J.C., Ponikoski P., Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial // Eur. Heart J. 2009. Vol. 30. P. 540–548.
22. Fox K., Ferrari R., Tendera M. et al. BEAUTIFUL Study (the morbidity-mortality Evaluation of the I(f) inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) // Am. Heart J. 2006. Vol. 152. P. 860–866.
23. Horinaka S. Use of Nicorandi in cardiovascular disease and its optimization // Drugs. 2011. Vol. 71, №9. P. 1105–1119.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>
Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», №2, 2014, стр. 98–105.

Новые возможности в лечении ИБС на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума



Фомин И.В.

Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород

В настоящее время помимо таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как дислипидемия, нарушения артериального давления (АД) и др. есть еще один фактор – это тахикардия. Причем, чем моложе человек, и чем выше у него частота сердечных сокращений (ЧСС), тем выше риск смерти из-за внезапной коронарной смерти (ВКС)! С возрастом и наличием большего числа сердечных осложнений, наличие высокого ЧСС значительно ухудшает прогноз смерти по причине как внезапной коронарной смерти, так и последующего инфаркта, инсульта и сердечно-сосудистой смерти. На данном момент появляется тенденция невозможности прогноза смерти среди молодых.

ИБС начинается бессимптомно, и в этом случае проявления в виде повышения АД, ЧСС, дислипидемии являются тремя основными симптомами бессимптомной ИБС. Поэтому вполне логично агрессивное влияние на них с целью полного исчезновения, иначе у пациента со временем разовьется хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сохранится риск инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти. Таким образом, в зоне формирования систолической/диастолической дисфункции, ЧСС становится более агрессивным фактором, чем уровень АД и дислипидемия. При формировании хронической сердечной недостаточности фактор ЧСС играет приоритетную роль: чем тяжелее пациент с ХСН, тем большее падение АД. В этой ситуации контроль ЧСС становится более важной позицией.

Является ли синдром тахикардии отдельным фактором риска сердечно-сосудистой смертности?

На сегодняшний день мы четко знаем одно: если у здоровых лиц ЧСС >75 ударов в минуту, риск смерти от внезапной коронарной смерти в четыре раза больше (RR=3.92), чем у тех, чей ЧСС составляет 60–70 уд./мин.; при ЧСС >89 уд./мин., риск увеличивается в 6 раз (RR=6.18) (Paris Prospective Study, Jouven X. et al. N Engl J Med 2005; 352: 1951–1958). При наличии тахикардии нельзя относительно здоровому человеку начинать спортивные тренировки. Сначала ему необходимо войти в «безопасную зону» ЧСС, то есть 60–70 уд./мин., что позволит натренировать человека и снизить риск внезапной смерти. Почему именно 60–70 уд./

мин.? В исследовании CORDIS Study (1987–1994 гг.) была показана линейная зависимость риска сердечно-сосудистой смертности от ЧСС. Так, при ЧСС 80–89 уд./мин. риск возрастает в 1,42 раза, при ЧСС 90 и более – в 2,11 раза (Kristal-Boneh E., Silber H., et al. European Heart Journal (2000) 21, 116–124). В исследовании INVEST обнаружено, что ЧСС ≥70 уд./мин. увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных ИБС и АГ (Kollock et al. Eur Heart J. 2008; 29: 1327–34). При этом брадикардия с ЧСС <60 уд./мин. у некоторых пациентов, особенно у больных со стабильной стенокардией, ухудшает прогноз жизни (исследования SIGNIFY и INVEST). Таким образом, контроль ЧСС должен осуществляться в диапазоне не ниже 60 и не выше 70 уд./мин.

N=9097 пациентов с СН, выписанных из госпиталя

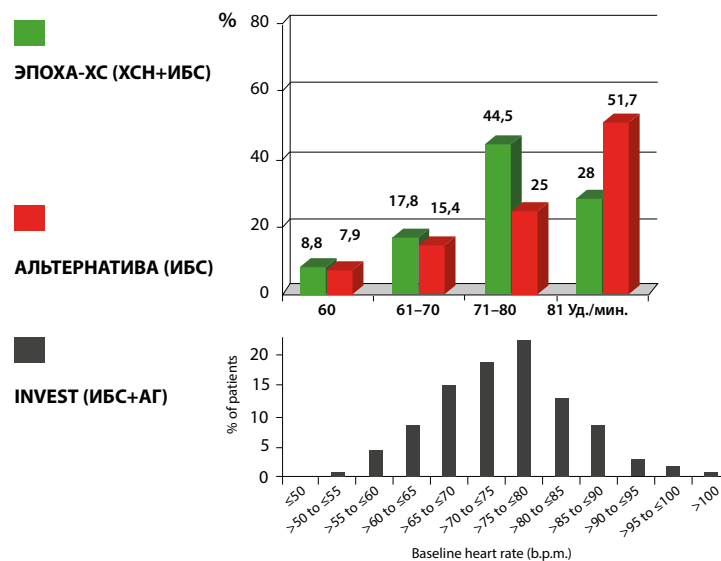
Связь между ЧСС при выписке и риском повторной госпитализации

	40–60 уд./мин.	61–70 уд./мин.	>90 уд./мин.
30-дневная повторная госпитализация в связи с СН			
Скорректированный относит. риск	0,87 (0,71–1,08)	1,0 (эталон)	1,26 (1,04–1,54)
Значение р	0,205		0,021
30-дневная повторная госпитализация в связи с ССЗ			
Скорректированный относит. риск	0,93 (0,78–1,12)	1,0 (эталон)	1,29 (1,08–1,54)
Значение р	0,459		0,004

СН – сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

Рисунок 1. Связь между ЧСС при выписке из стационара и числом госпитализаций у пациентов с СН



Беленков Ю.Н., Фомин И.В. Сердечная недостаточность. – 2011. – № 5, С. 341–347.
Kolloch et al. Eur Heart J. 2008, 29:1327–34

Рисунок 2. Тахикардия среди больных ХСН I–II NYHA и ИБС (ЭПОХА-ХСН), ИБС (Альтернатива), ИБС и АГ (INVEST)

НАТИВА) и исследовании INVEST пациентов с ИБС и АГ было показано, что ЧСС чаще всего находится в диапазоне выше 70 уд./мин., продемонстрировав, что большая часть пациентов находится в зоне риска ВКС и инфаркта миокарда (см. рис. 2).

В исследовании Фомина И.В. и др. была выявлена высокая ча-

стота встречаемости тахикардии как среди мужчин, так и среди женщин, страдающих ИБС (Системные гипертензии, 2013, №5, 36–45). При расчете уровня данного фактора риска из выборки исключены респонденты, принимающие хрононегативные лекарственные средства, для исключения систематической ошибки. Тахикардия

Действительно ли повышение ЧСС увеличивает риск сердечно-сосудистой конечной точки? Согласно Greene S.J. et al., при увеличении ЧСС на 5 уд./мин. через 4 недели после выписки из стационара риск смерти возрастает на 12% ($p < 0,001$) (JACC: Heart Failure 2013. 1; 1.6: 488–496.) (рис. 1). Высокая ЧСС после выписки из стационара может служить ключевым признаком, позволяющим идентифицировать пациентов с высоким риском осложнений в раннем периоде наблюдения после выписки. У пациентов с более низкой ЧСС после выписки из стационара выживаемость была лучше, причем независимо от использования β -адреноблокаторов (БАБ). Это свидетельствует о том, что сама по себе более низкая ЧСС может быть более значимой, чем использование какого-либо конкретного препарата для ее снижения (Stephen J. Greene et al. JACC: Heart Failure. December 2013. 1; Volume 1, Issue 6: 488–496).

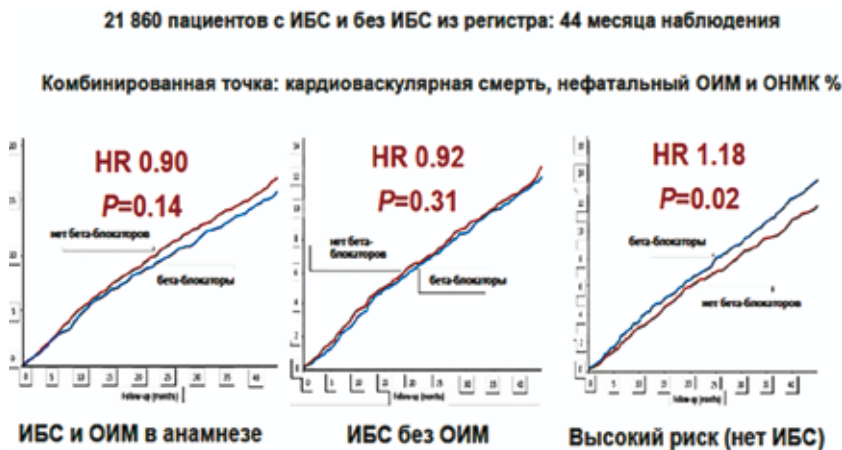
Таким образом, у здоровых лиц в возрасте старше 50-ти лет со склонностью к тахикардии и снижением толерантности к физической нагрузке тахикардия является отдельным фактором риска ВКС и смерти от любых причин. У пациентов с ИБС независимо от наличия АГ частота сердечных сокращений выше 70-ти ударов в минуту является отдельным фактором риска сердечно-сосудистой смертности. Пациенты после перенесенного ОИМ удваивают риски сердечно-сосудистой смертности независимо от наличия ХСН при частоте сердечных сокращений выше 70-ти ударов в минуту. Пациенты с ИБС и ХСН независимо от ФВ увеличивают риски сердечно-сосудистой смерти при частоте сердечных сокращений выше 70-ти ударов в минуту.

Существует ли контроль за частотой сердечных сокращений при ИБС в реальной клинической практике?

В двух российских исследованиях (ЭПОХА-ХСН и АЛЬТЕР-

расценивалась как ЧСС выше 60-ти ударов в минуту у больного с ИМ и выше 70-ти ударов в минуту у больного со стабильной стенокардией. Практически ни один больной с ИМ не имел удовлетворительной ЧСС. Сопоставимая частота встречаемости тахикардии была выявлена у мужчин (80,4% случаев) и женщин (83,3% случаев) со стабильной стенокардией. Таким образом, распространенность тахикардии среди больных ИБС оказалась достаточно высокой – 84,4% случаев среди мужчин и 83,7% случаев среди женщин. Статистически значимых различий между встречаемостью тахикардии среди мужчин и женщин выявлено не было. Чем хуже контроль ЧСС, тем достовернее повышается уровень АД, с увеличением ЧСС повышается число приступов стенокардии. При наличии тахикардии количество приступов будет выше и ишемия миокарда будет более агрессивной. Это происходит потому, что назначаются БАБ в малых дозах. Врачи не титруют дозы! Если нет желания титровать дозу, можно назначить ивабрадин (Кораксан) в двух дозах: по 5 мг или 7,5 мг 2 раза в сутки. Почти в 100% случаев будет получен положительный контроль. Если же врач предпочитает лечение БАБ, то неэффективные дозы БАБ и плохой контроль ЧСС не влияют на прогноз жизни у пациентов с ИБС и перенесенным инфарктом миокарда, а также на прогноз жизни у больных с ИБС, но у пациентов высокого риска (без высокого АД, поражения почек, СД) повышает риск смерти (рис. 3).

В исследовании FAST-MI было показано, что в 1-ый год после перенесенного ИМ прогноз жизни лучше на БАБ, чем без них, но через 5 лет прогноз на БАБ или без БАБ почти одинаков. То есть даже при титрованных дозах БАБ прогноз не улучшается, кроме того пациент полнеет, что отягощает ситуацию. То есть, в реальной клинической практике контроля ЧСС не существует независимо от наличия только ИБС или в сочетании с АГ, или с ХСН. В реальной



Bangalore S, et al. JAMA. 2012;308(13):1340-1349.

Рисунок 3. Исследование REACH: влияние на прогноз бета-блокаторов в реальной клинической практике среди больных высокого сердечно-сосудистого риска

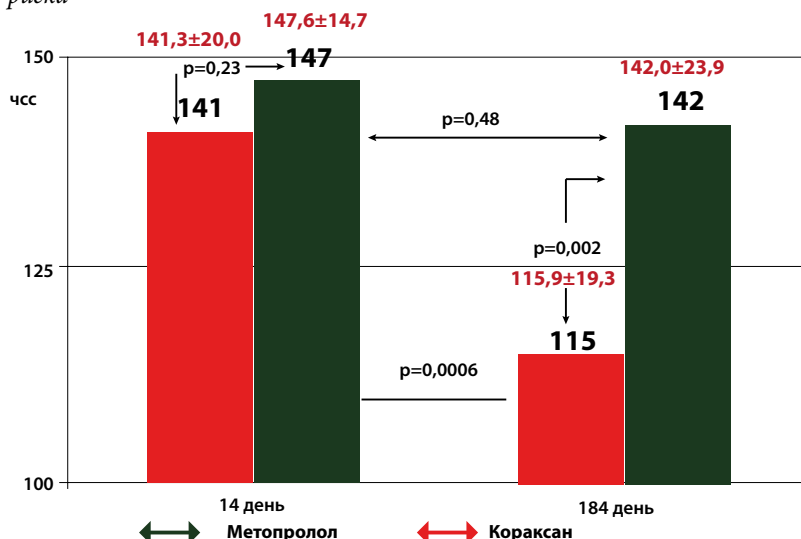


Рисунок 4. Показатели максимальной ЧСС при физической нагрузке после полугодовой терапии Кораксан+БАБ или БАБ при ИБС и СД

клинической практике нет готовности к контролю ЧСС при помощи бета-блокаторов: независимо от наличия в терапии бета-блокаторов ЧСС находится в пределах 76,4±9,8 – 78,7±9,5 уд. в мин. В современной реальной клинической практике отмечается тенденция к снижению частоты назначений и применения оптимальных доз бета-блокаторов, что ассоциировано с риском побочных явлений.

Всегда ли необходимо снижать частоту сердечных сокращений ниже 60 ударов в минуту?

Ранее признавалась линейная корреляция: чем меньше ЧСС, тем

лучше прогноз жизни. В исследовании Sucherat M. и др. было показано, что снижение ЧСС на 10 уд./мин. вызывает снижение риска смерти на 26% (Eur Heart J. 2006, 27 (Abstract Suppl): 590).

В исследовании INITIATIVE проведено сравнение антиишемической и антиангинальной эффективности ивабрадина (Кораксан) и атенолола (БАБ) в крупной популяции (939 пациентов) со стабильной стенокардией. Несмотря на то что атенолол в большей степени снижал максимальную ЧСС при нагрузке, Кораксан оказывал более мощное антиишемическое действие, чем атенолол, в расчете на единицу снижения ЧСС. Кро-

ме того, Кораксан на 2/3 снизил частоту приступов стенокардии, а потребность в нитратах короткого действия уменьшил на 75%. Испытание INITIATIVE явилось краеугольным исследованием в программе клинических исследований Кораксана, поскольку оно продемонстрировало, что Кораксан обладает не меньшей эффективностью, чем препараты «золотого стандарта» в лечении стенокардии. Это исследование также подтвердило отличную переносимость Кораксана в сравнении с бета-адреноблокаторами (Tardif J.C., et al. Eur Heart J. 2005; 26: 2529–2536).

В настоящее время всем пациентам с ИБС назначают, как минимум, антиагреганты, ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы (если к ним нет прямых противопоказаний). Поэтому любой новый антиангинальный и антиишемический препарат необходимо изучать как дополнительное средство к обязательной терапевтической схеме.

Эффективность и безопасность Кораксана в комплексном лечении стабильной стенокардии изучали в международном рандомизированном исследовании ASSOCIATE (Tardif J.C., et al. Eur Heart J. 2008; 29: 386 (abstract 2380), результаты опубликованы в 2009 г.). Кораксан или плацебо назначали дополнительно к лечению, включавшему, в числе прочих препаратов, бета-адреноблокатор атенолол (50 мг/сут.). По сравнению с плацебо, добавление к лечению Кораксана существенно снизило ЧСС в покое. Через 4 мес. лечения у пациентов, получавших атенолол и Кораксан, ЧСС была на 9 уд./мин. меньше, чем среди получавших атенолол и плацебо. Это наглядно отражает суммирование разных механизмов действия атенолола и Кораксана на частоту синусового ритма.

В исследовании Фомина И.В. и др. (Кардиология, 2010, №3, 51–58) пациентов с ИБС и СД было показано, что при физической нагрузке ЧСС агрессивно не повышалась только при приеме комбинации Кораксан+БАБ по

сравнению с приемом только метопролола, обеспечивая большую толерантность больного к физической нагрузке (рис. 4), и улучшая прогноз жизни.

Кроме того, способность Кораксана сохранять общую сократимость миокарда оценивалась в терапии пациентов с нарушенной сократительной функцией левого желудочка. В исследовании Manz M. и др. участвовали пациенты со сниженной фракцией выброса ЛЖ (от 20 до 50% при включении в исследование). Результаты исследования подтвердили, что Кораксан сохраняет сократимость миокарда левого желудочка даже у пациентов с уже нарушенной сократительной функцией (Manz M. и др. Clin Cardiol. 2003; 100: 149–155).

Ввиду всего вышесказанного в американском Руководстве по диагностике и ведению пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца указано, что «Ивабрадин – специфический ингибитор каналов синусового узла. Не влияет на уровень АД, миокардиальную сократимость и внутрикардиальные параметры поведения. Ивабрадин повышает толерантность к физической нагрузке и снижает число ангинальных приступов эффективнее атенолола у пациентов с ИБС» (Circulation. 2012; 126: e354–e471. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease). Европейское Руководство по лечению стабильной ИБС рекомендует «добавление ивабрадина, наряду с пролонгированными нитратами или никорандилом, или ранолазин, для лечения во второй линии в соответствии с частотой сердечных сокращений, артериальным давлением и толерантностью». Кроме того, «антиангинальные препараты следует начинать в очень низких дозах, с преимущественным использованием средств без или с ограниченным влиянием на уровень АД, таких как ивабрадин (у больных с синусовым ритмом), ранолазин или триметазидин»

(European Heart Journal (2013), 34: 2949–3003\$ doi: 10.1093/euroheartj/eh296). В этом случае ивабрадин занимает первую позицию, потому что, как было показано в исследовании BEAUTIFUL, ивабрадин, во-первых, снижает риск сердечно-сосудистой смертности среди больных с ХСН и ИБС, во-вторых, снижает ССО у них же. И здесь наглядно продемонстрирован профилактический эффект Кораксана в отношении степени сердечно-сосудистого риска. Выраженность этого эффекта прямо соотносится с пульсурежающим действием препарата (Fox K., et al. Lancet. 2008; 372: 807–816). В-третьих, ивабрадин улучшает коллатеральный коронарный кровоток у пациентов со стабильной ИБС, что позволяет при тяжелом стенозе коронарного сосуда сохранить коронарный кровоток в других сосудах и предотвратить расширение ишемической кардиомиопатии. В этом случае и наблюдается прямая зависимость между коллатеральным кровотоком на ивабрадине и ЧСС: чем ниже ЧСС, тем лучше коллатеральный кровоток (Gloekler S. et al. Heart 2014; 100 (2)–160-6).

А что если у пациента с ХСН 1–4 функционального класса нормальная фракция выброса? В исследовании SIGNIFY было показано, что в 73% случаев тяжелых пациентов, перенесших ОИМ и имеющих почти в половине (43%) случаев СД, агрессивная доза – 10 мг дважды в день, которая не используется в России и Казахстане и запрещена к применению, потому что может вызвать ЧСС 50 уд./мин. и ниже, ухудшает прогноз жизни. Таким образом истинной брадикардии допускать нельзя, но даже в этом случае достигалось снижение приступов стенокардии и функционального класса (Fox K., Ford I., Steg P.G., N Eng J Med. 2014 August 31. DOI: 10.1056/NEJMoa1406430). Но самое неблагоприятное действие больших доз кораксана связано с тем, что 20% пациентов имели симптомную/асимптомную брадикардию. В исследованиях INVEST и SIGNIFY

было подтверждено, что редкий ритм у пациентов с классическими приступами стенокардии может ухудшить прогноз жизни. При этом INVEST показал, что прогноз одинаков при ЧСС >100 уд. в мин. и при ЧСС <55 уд. в мин. (Palatini P. *European Heart Journal* (2008) 29, 1218–1220).

Европейское Агентство по контролю за лекарственными средствами (EMA) рекомендует применение Procogalan (Кораксан) для лечения симптомов стабильной стенокардии (боли в груди, челюсти и т.д., вызванные физическим усилием) у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца (болезнь сердца, вызванная непроходимостью коронарных сосудов), которые имеют синусовый ритм. Применять его у пациентов, которым нельзя использовать бета-блокаторы (или другие медикаменты для лечения стенокардии) или в сочетании с бета-блокаторами у пациентов, у которых не контролируется частота сердечных сокращений в монотерапии или ритм не достигается 70 ударов в минуту.

Таким образом, исследование SIGNIFY подтвердило полученные данные в исследовании INVEST, что выраженная брадикардия является риском сердечно-сосудистой смертности, особенно после перенесенного ОИМ и СД. Кораксан должен использоваться в суточной дозе 10–15 мг с целью эффективного контроля ЧСС в пределах 60–70 уд. в мин. Данная ЧСС подтвердила свою эффективность в исследованиях BEAUTIFUL (66 уд. в мин.) и SHIFT (67 уд. в мин.) в плане снижения смертности и числа госпитализаций. Кораксан может назначаться в борьбе с приступами стенокардии у больных ИБС, ХСН независимо от ФВ.

Как можно воздействовать на данный симптом при наличии ишемии?

Если у пациента нет приступов стенокардии ИБС в течение 8 лет, прогноз жизни ухудшается на 16%, 2–4 приступа в неделю – прогноз

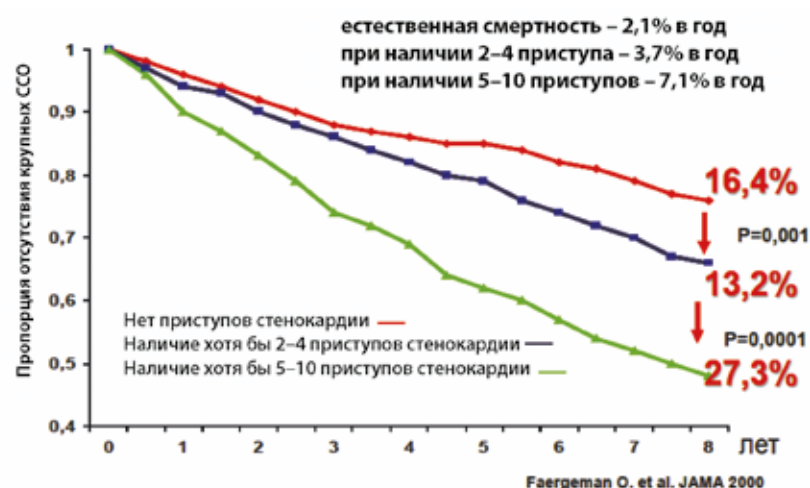


Рисунок 5. Риск развития сердечно-сосудистой смертности у больных с ИБС

ухудшается на 13%, 5–10 приступов в неделю – на 27% (рис. 5).

Более того, после ангиопластики в течение первого года после операции, сохраняется вероятность приступов стенокардии. Хирургическое вмешательство аннулирует стенокардию только в крупных сосудах, но не в мелких, которая чаще всего присутствует в бессимптомной форме.

Итак, для лечения стабильной стенокардии ESC рекомендует выполнение двух важных задач. Первая – профилактика событий, или вторичная профилактика событий, которая заключается в изменении образа жизни, диете, регулярных физических нагрузках. Но физические нагрузки требуют соответствующего контроля ЧСС. Необходимо также контроль за факторами риска с назначением Аспирина, Статинов, Ингибиторов АПФ. В случае отсутствия контроля АД, необходимо применение второй стратегии – антиангинальной – с добавлением БАБ или АК при эффективном контроле ЧСС и симптомов (I-A) в качестве препаратов первой линии. При этом следует рассмотреть АК-дигидропиридины, если низкая ЧСС или существует непереносимость/противопоказания; или рассмотреть БАБ и АК при СС>2. В качестве препаратов второй линии можно применять ивабрадин, пролонгированные нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин. Важно помнить,

что короткодействующие нитраты рекомендованы из расчета 0,3 мг – 3–4 раза каждые 5 минут (длительность борьбы с приступом 15 минут) (I-B). Во второй линии лечения стенокардии можно использовать пролонгированные нитраты, ивабрадин, никорандил, ранолазин (IIa-B). Комбинация нитраты + ингибитор ФДЭ-5 или нитрат + α -блокатор или нитрат + антагонист кальция потенцирует снижение АД $\leq 8,5/5,5$ мм рт.ст, что может быть провокацией внезапной смерти. Потенциальным осложнением при приеме пролонгированных нитратов является ухудшение эндотелиальной дисфункции, в связи с чем распространенная практика обязательного назначения пролонгированных нитратов в качестве препаратов первой линии у пациентов со стенокардией напряжения, нуждается в пересмотре. В исследовании OASIS было показано, что при постоянном приеме пролонгированных нитратов смертность увеличивается на более 50%, то есть у пациента не наблюдается приступов стенокардии, а он умирает от приема нитратов (Henderson R.A., O'Flynn N. *Heart* 2012; 98: 500–507 (*) Faergeman O. et al. *JAMA* 2000 (**)).

Никорандил – препарат, снижающий частоту ССС у пациентов со стабильной стенокардией и имеющий достаточную доказательную базу (IIa-B), рекомендо-

ван руководством ESC 2013 по лечению стабильного заболевания коронарной артерии. В проспективном исследовании IONA у 5126 пациентов с СИБС, наблюдавшихся в среднем 1,6 года, препарат снизил риск ССС на 14% ($p=0,027$). Об уменьшении симптомов не сообщалось. При длительном приеме Никорандил может стабилизировать коронарную бляшку пациентов со СС (European Heart Journal, 2013, 2949–3003) и имеет приоритет у больных с СД.

Ранолазин – препарат, снижающий число рецидивов ишемии на 30% ($p=0,002$), но никак не влияющий на прогноз жизни (Morrow D.A., Scirica B.M. JAMA, April 25, 2007. Vol 297, No.16. 1775–1783).

На сегодняшний день всеми признан тот факт, что патогенез ишемии миокарда является **многофакторным**. В ряде случаев действительно имеется значимый стеноз коронарной артерии, может иметь место вазоспазм, микроциркуляторная дисфункция, эндотелиальная дисфункция, воспаление и т.д. Но всегда в условиях ишемии миокарда развивается **дефицит АТФ** в миокарде. И при выборе терапии ИБС возможны два пути: 1) уточнять причины ишемии у каждого конкретного пациента и подбирать препарат, воздействующий на эту причину (но не стоит забывать, что выявить причину не всегда возможно и их может быть несколько одновременно); 2) выбрать препарат, действующий напрямую на ишемию на уровне кардиомиоцита, независимо от ее причины.

Предуктал MR – препарат, повышающий образование энергии в ишемизированном миокарде на 33% (Fragasso G. et al. Eur Heart J. 2006; 27: 942–948) независимо от размера и состояния сосуда. При добавлении Предуктала MR к бета-блокатору значительно повышается переносимость физической нагрузки (данные исследования VASCO-angina – прирост времени до депрессии сегмента ST при проведении нагрузочных проб в 3 раза выше при назначении Предукта-



ла MR). При длительном лечении Предукталом MR снижается частота госпитализаций по причине ОКС, что выделяет средство с экономической точки зрения (Vitale S. и др. Int. J. Cardiol. 2013; 168: 1078–1081). Кроме того, при назначении за 2 недели до реперфузии Предуктал MR повышает электрическую стабильность миокарда (Ю.М. Лопатин, Е.П. Дронова. Сердце. 2011; №2: 22–27). По данным регистра KAMIR при назначении Предуктала MR после ОИМ – в стационаре и далее в течение года – наблюдается снижение ССО (Kim J.S. et al. Clin Res Cardiol. 2013; 102 (12): 915–922). А если после стентирования пациент получает Предуктал MR в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии (70% пациентов получали ББ), то на 30% пациентов больше живут без стенокардии (XU X. et al. Clin Drug Investig (2014) 34: 251–258). Опубликовано в журнале JACC исследование проф. Фрагассо показало, что у пациентов с дисфункцией миокарда на фоне ИБС длительный прием (5 лет) Предуктала MR улучшает выживаемость на 11% (Fragasso G. et al. Int. J Cardiol. 2013; 163: 320–325).

Эффективность Предуктала MR признана мировыми экспертами, поэтому он внесен во все действующие рекомендации по лечению стабильно ИБС (Европейские и Американские), а также в российские рекомендации по лечению ХСН.

На рисунке представлена схема антиангинальной терапии.

Таким образом,

- Базисное лечение улучшает прогноз больных ИБС.
- Борьба с приступами стенокардии включает в себя только короткодействующий нитроглицерин (нитросорбид и другие пролонгированные нитраты не применяются).
- Профилактика болевого синдрома: в первой линии бета-блокатор и антагонист кальция.
- При неэффективном контроле ЧСС к бета-блокатору необходимо добавить Ивабрадин или при непереносимости бета-блокатора Ивабрадин в монотерапии позволяет эффективно контролировать ЧСС и имеет высокую терапевтическую активность.
- Потенцируется антиангинальный эффект при применении Предуктала, особенно в случае экстренной кардиологии и проведения хирургических вмешательств на сердце.
- Эффективная борьба с приступами стенокардии увеличивает толерантность к нагрузкам, что в последующем приводит к улучшению прогноза жизни и снижению риска прогрессирования ИБС и формирования ишемической кардиомиопатии (ХСН). ■

Фармакоэкономический анализ применения телмисартана/амлодипина (Твинста®) у пациентов с артериальной гипертонией 1 и 2 степени при неэффективности монотерапии амлодипином



Колбин А.С.^{1,2}, Курyleв А.А.², Проскурин М.А.², Балькина Ю.Е.²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

Цель. Клинико-экономическая экспертиза целесообразности применения телмисартана/амлодипина по сравнению с валсартаном или периндоприлом в комбинации с амлодипином у пациентов с артериальной гипертонией 1 и 2 степени при неэффективности монотерапии амлодипином.

Материал и методы. Использовали анализ эффективности затрат. Учитывали прямые и непрямые затраты. Эффективность лечения оценивали на основании рандомизированных клинических исследований. Полученные результаты оценивали с перспективы пациента и системы здравоохранения. Применяли анализ чувствительности и влияния на бюджет.

Результаты. Стратегии телмисартан 80 мг/амлодипин 5 мг и телмисартан 80 мг/амлодипин 10 мг значительно превосходили другие стратегии терапии артериальной гипертонии, так как для них были характерны максимальная эффективность и минимальные суммарные затраты. С перспективы затрат государственных фондов приме-

нение телмисартана/амлодипина обеспечивает более чем двукратное снижение затрат ФФОМС и ФСС по сравнению с другими режимами терапии. Использование телмисартана и амлодипина позволяет получить экономию бюджетного финансирования.

Заключение. Показана целесообразность применения телмисартана в комбинации с амлодипином (Твинста®) для амбулаторной терапии пациентов с артериальной гипертонией 1 и 2 степени при неэффективности монотерапии амлодипином.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) рассматривают артериальную гипертонию (АГ) как масштабную неинфекционную пандемию [1]. В рекомендациях Европейского

общества по артериальной гипертонии/Европейского кардиологического общества (ESH/ESC) 2013 года АГ определяется как повышение систолического АД >140 мм рт.ст. и/или диастолического АД >90 мм рт.ст. у взрослых независимо от возраста [2]. Цель лечения АГ – достижение уровня АД менее 140/90 мм рт.ст. В настоящее время в качестве препаратов первой линии рекомендованы пять основных классов антигипертензивных лекарственных средств (ЛС): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, β-адреноблокаторы и диуретики [3]. В последние годы широкое распространения получила комбинированная терапия

двумя и более ЛС. Комбинации делят на рациональные, возможные и нерациональные. К рациональным относят ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II + диуретик; ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II + антагонист кальция; дигидропиридиновый антагонист кальция + β -адреноблокатор; антагонист кальция + диуретик; β -адреноблокатор + диуретик.

Преимущества той или иной медицинской технологии определяются достаточной клинической эффективностью в профилактике неблагоприятных исходов АГ, низкой частотой нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и удовлетворительными фармакоэкономическими показателями [4]. Первым двум критериям посвящено большое количество экспертных работ [2, 3]. Целью настоящего исследования была оценка клинико-экономической целесообразности применения телмисартана в комбинации с амлодипином по сравнению с валсартаном или периндоприлом в комбинации с амлодипином для терапии пациентов с АГ 1 и 2 степени при неэффективности предшествующей монотерапии амлодипином.

Материал и методы

Клинико-экономический анализ был проведен согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономического исследования», применяемому в Российской Федерации (РФ) [5]. Использовали следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев эффективности; выбор исходов; проведение анализа чувствительности; формирование выводов и рекомендаций [6–9]. Использовали анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis – CEA) с расчетом коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio – CER). При превышении эффективности (ЭФ) и затрат одного из исследуемых режимов по сравнению с другим проводили анализ эффективности дополнительных затрат (incremental cost-effectiveness ratios – ICERs). Результаты, полученные при анализе затраты-эффективность, использовали для анализа влияния на бюджет и анализа упущенных возможностей [10].

Исследование проведено с перспективой:

- пациента, т.е. все затраты были отнесены к расходам пациента, при этом затраты системы здравоохранения и социального страхования не учитывали;
- системы здравоохранения и социального страхования, т.е. все затраты были отнесены к расходам системы здравоохранения и социального страхования, при этом затраты средств пациентов не учитывали.

Стоимость лечения. Был составлен перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость применения антигипертензивных ЛС; стоимость курса лекарственной терапии, направленного на коррекцию и профилактику НЛР, вызванных применением антигипертензивных ЛС; стоимость амбулаторного лечения. Был также составлен перечень непрямых затрат (НПЗ): недополученный доход пациента в связи с временной нетрудоспособностью; затраты фонда социального страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности.

Эффективность лечения. Оценивали на основании рандомизированных клинических ис-



Рисунок 1. Модель анализа решений для оценки фармакоэкономической эффективности стратегий терапии АГ

Таблица 1. Стоимость терапии телмисартаном/амлодипином, валсартаном/амлодипином или периндоприлом/амлодипином

Стратегия терапии	Торговое наименование	Курсовая доза* (мг)	Упаковка (число таблеток)	Цена (руб.)	Стоимость курса (руб.)
T40/A5	Твинста [®]	2240/280	28	1207,37** [18]	2414,74
T80/A5		4480/280	28	1207,37** [18]	2414,74
T80/A10		4480/560	28	1207,37** [18]	2414,74
B80/A5	Эксфорж [®]	4480/280	28	1329,65 [17]	2659,30
B160/A5		8960/280	28	1696,85 [17]	3393,70
B160/A10		8960/560	28	1711,81 [17]	3423,62
P5/A10	Престанс [®]	280/560	30	637,27 [17]	1274,54
P10/A10		560/560	30	1378,03 [17]	2756,06

Примечание: Т – телмисартан, В – валсартан, А – амлодипин, П – периндоприл; цифрами указаны дозы. * из расчета длительности терапии 8 недель; ** с учетом 15% торговой надбавки оптовых дистрибьюторов и 20% торговой надбавки аптечных организаций.

следований. Был проведен анализ литературных данных по применению телмисартана, валсартана, периндоприла и амлодипина у пациентов с АГ 1 и 2 степени. Критерием эффективности терапии был процент пациентов, ответивших на терапию через 8 недель (диастолическое артериальное давление <90 мм рт.ст. или снижение его по крайней мере на 10 мм рт.ст. от исходного) [11–16].

Структура модели. В каждой ветви фармакоэкономической модели анализировали затраты и эффективность в группе из 100 пациентов (рис. 1). Затем для каждой из групп рассчитывали стоимость лечения одного пациента. Модель начинали с выбора ЛС. Средствами были: телмисартан 40 мг/амлодипин 5 мг; телмисартан 80 мг/амлодипин 5 мг; телмисартан 80 мг/амлодипин 10 мг; валсартан 80 мг/амлодипин 5 мг; валсартан 160 мг/амлодипин 5 мг; валсартан 160 мг/амлодипин 10 мг; периндоприл 5 мг/амлодипин 10 мг; периндоприл 10 мг/амлодипин 10 мг. Терапию начинали с первого дня и продолжали в течение 8 недель. Пациентов также наблюдали в течение 8 недель. При этом, оценивали эффективность и безопасность терапии. Схематическое представление модели приведено на рис. 1.

Источники данных для математического моделирования.

Оценочная модель определяла стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных моделях – частоту эффективного лечения, а также частоту НЛР. Во всех исследованиях [11–16] комбинацию блокатора рецепторов ангиотензина II (телмисартана или валсартана) с амлодипином сравнивали с монотерапией амлодипином 5 и 10 мг. Эффективность амлодипина в исследованиях T. Littlejohn и соавт. и T. Phipill и соавт. существенно не отличалась [11, 13], а в исследовании S. Neldam и соавт. она была ниже [12]. Эффективность телмисартана/амлодипина в исследовании T. Littlejohn и соавт. была выше, чем в исследовании S. Neldam и соавт. [11, 12]. Однако, если принять во внимание не абсолютное количество пациентов, а отношение количества пациентов с положительным ответом на терапию телмисартаном/амлодипином к числу пациентов с положительным ответом на монотерапию амлодипином, то в исследовании S. Neldam и соавт. эффективность телмисартана/амлодипина была выше [12].

Прямые затраты. Анализируемые клинические исследования [11–16] предполагали изучение большего числа ЛС в разных дозировках. В табл. 1 приведены те из

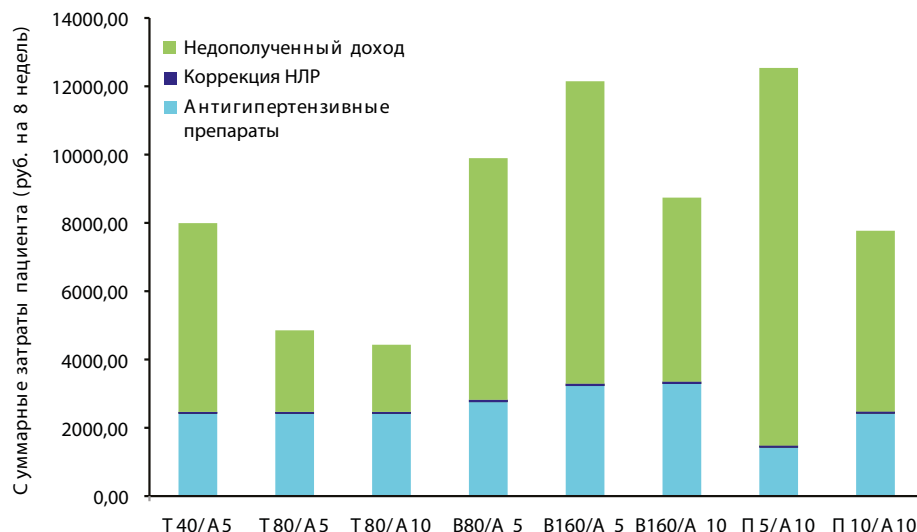
них, которые применяют на территории РФ.

Нежелательные реакции. НЛР в виде головной боли и кашля в настоящем исследовании не учитывали [11–16, 19–21]. В анализируемых нами работах только головное головокружение и периферические отеки оценивались отдельно всеми авторами и поэтому были включены в перечень НЛР. При расчете стоимости коррекции НЛР использовали следующий алгоритм: рассчитывали стоимость курсовой дозы для каждого ЛС, исходя из стоимости указанной формы выпуска ЛС; развитие одного случая НЛР сопровождалось дополнительным амбулаторным визитом с целью назначения терапии развившейся НЛР.

Стоимость НЛР = 218,10 руб. + Σ курсовая стоимость ЛСi × частота назначения ЛСi.

В итоге, стоимость коррекции одного случая периферических отеков равна 386,33 руб.; головное головокружение – 2118,09 руб. [17]. Стоимость одного амбулаторного приема по программе государственных гарантий оказания гражданам медицинской помощи составляет 218,10 руб. [22].

Непрямые затраты. К НЛР относили недополученный доход пациента в связи с временной нетрудоспособностью; затраты фон-



Недополученный доход	5528,60	2389,48	1967,81	7074,74	8855,13	5388,04	11057,20	5294,34
Коррекция НЛР	53,22	53,22	53,22	68,82	68,82	68,82	60,73	60,73
Антигипертензивные препараты	2414,74	2414,74	2414,74	2659,30	3393,70	3423,62	1274,54	2756,06

Рисунок 2. Структура суммарных затрат (руб.) на различные режимы терапии с перспективы пациента (8 недель)

да социального страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности [23, 24]. Недополученный доход в связи с нетрудоспособностью у пациента в возрасте 54 лет, имеющего более 8 лет страхового стажа, при периоде временной нетрудоспособности 56 дней (8 недель) составил 46 852,56 руб.

Результаты

Результатом расчетов была оценка стоимости каждой стратегии лечения пациента. Была рассчитана сумма затрат при применении сравниваемых стратегий в расчете на одного пациента.

Расчеты с перспективы пациента. Наименьшими суммарные затраты были при лечении телмисартаном 80 мг/амлодипином 10 мг (рис. 2 и 3). Хотя затраты на антигипертензивные ЛС для режимов терапии с телмисартаном и периндоприлом различались незначительно (например, телмисартан 80 мг/амлодипин 5 мг и периндоприл 10 мг/амлодипин 10 мг – 2414,74 руб. и 2756,06 руб., соответственно), разница в недополученном доходе в связи с временной нетрудоспособностью различались более чем в два раза (2389,48 руб. и 5294,34 руб., соот-

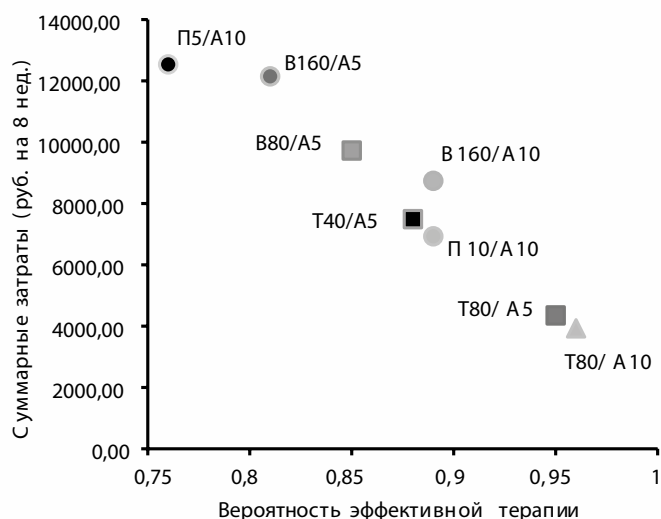


Рисунок 3. Стратегии терапии в координатах суммарных затрат и показателей эффективности (перспектива пациента)

ветственно). Стратегии лечения телмисартаном 80 мг/амлодипином 5 мг и телмисартаном 80 мг/амлодипином 10 мг значительно доминировали над всеми другими стратегиями терапии, так как для них были характерны максимальная эффективность и минимальные суммарные затраты (рис. 3).

Расчеты с перспективы системы здравоохранения и социального страхования. Результаты расчетов с перспективы фонда социального страхования граждан (ФСС) и федерального фонда обязательного медицинского страхования

(ФФОМС) приведены на рис. 4 и 5. Наименьшими суммарные затраты с перспективы ФСС и ФФОМС были при лечении телмисартаном 80 мг/амлодипином 10 мг и телмисартаном 80 мг/амлодипином 5 мг. Хотя затраты на амбулаторное лечение у всех стратегий сравнения различались незначительно, разница в затратах фонда социального страхования была существенной: например, разница между стратегией телмисартан 80 мг/амлодипин 10 мг и периндоприл 5 мг/амлодипин 10 мг была более чем в пять раз (2677,30 руб.

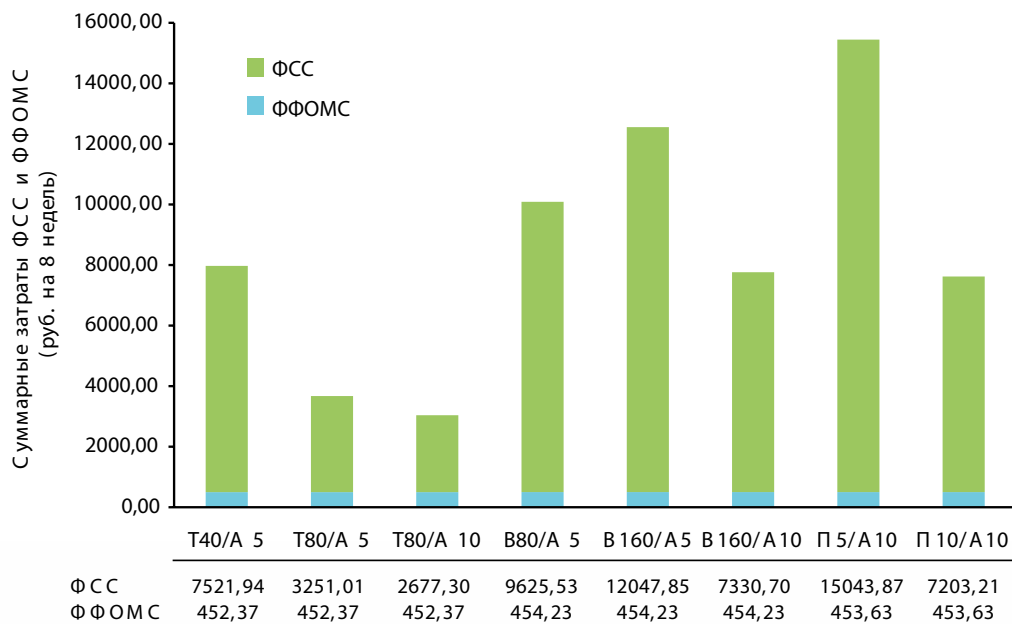


Рисунок 4. Структура суммарных затрат на различные режимы терапии с перспективы ФСС и ФФОМС (8 недель)

и 15 043,87 руб., соответственно). Стратегии телмисартан 80 мг/амлодипин 5 мг и телмисартан 80 мг/амлодипин 10 мг значительно доминировали над всеми другими стратегиями терапии, так как для них были характерны максимальная эффективность и минимальные суммарные затраты (рис. 5).

Анализ чувствительности. Анализ чувствительности выполняли путем многократного одновременного изменения эффективности и стоимости ЛС. Результаты многостороннего анализа чувствительности подтверждали выводы расчетов относительно большей экономической целесообразности использования стратегии терапии телмисартаном 80 мг/амлодипином 10 мг и телмисартаном 80 мг/амлодипином 5 мг по сравнению с другими стратегиями лечения.

Анализ влияния на бюджет. Опирались на Программу государственных гарантий и данных, полученных при проведении расчетов и анализа чувствительности [22]. Расчеты суммарных затрат ФСС, ФФОМС и территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС) при полной и 50% оплате ЛС пациентом приведены на рис. 6. При лечении 100 пациентов в течение 8 недель при 50% оплате ЛС пациентом затраты фондов

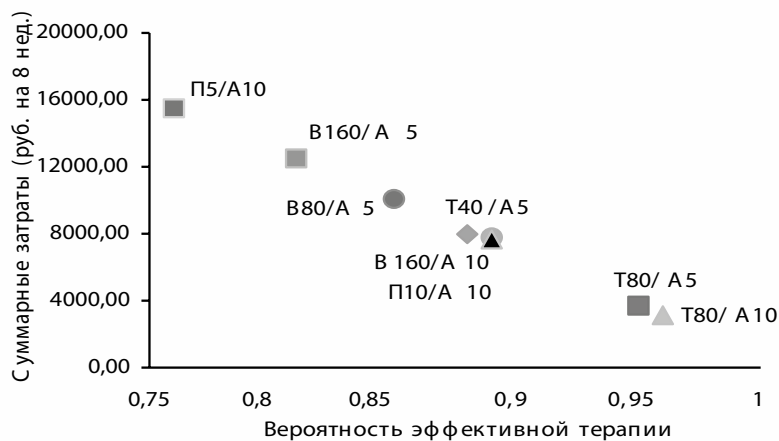


Рисунок 5. Стратегии терапии в координатах суммарных затрат и показателей эффективности (перспектива ФСС и ФФОМС)

составляют: периндоприл 10 мг/амлодипин 10 мг – 847 505 руб., валсартан 160 мг/амлодипин 10 мг – 946 116 руб. и телмисартан 80 мг/амлодипин 10 мг (или телмисартан 80 мг/амлодипин 5 мг) – 411 017 руб. Экономия суммарных затрат в группе из 100 пациентов в течение 8 недель при переходе от стратегии валсартан 160 мг/амлодипин 10 мг к стратегии телмисартан 80 мг/амлодипин 5 мг составляет 535 099 руб., а от стратегии периндоприл 10 мг/амлодипин 10 мг – 436 488 руб.

Обсуждение

Впервые в российских условиях была проведена клинко-экономическая экспертиза целесообразности

применения телмисартана в комбинации с амлодипином по сравнению с валсартаном и периндоприлом в комбинации с амлодипином для терапии пациентов с АГ 1 и 2 степени при неэффективности, предшествующей монотерапии амлодипином. В качестве критерия эффективности использовали действенность, а анализировали сравнительную действенность [25]. Полученные результаты оценивали с двух позиций – пациента и системы здравоохранения. Особенностью данной работы было сравнение не только прямых затрат, но и не прямых затрат в виде недополученного дохода пациента в связи с временной нетрудоспособностью и затрат

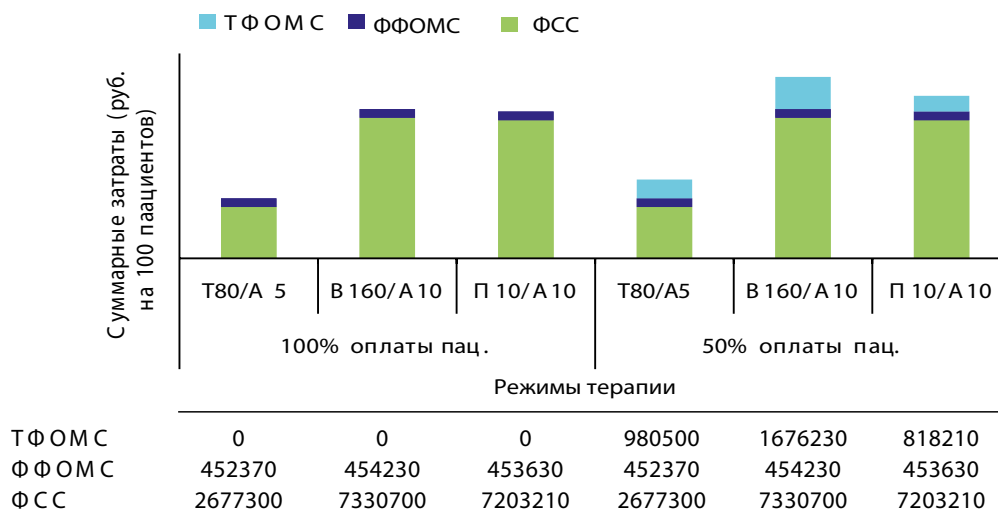


Рисунок 6. Затраты ФСС, ФФОМС и ТФОМС при полной и 50% оплате ЛС пациентом

фонда социального страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности. В настоящем исследовании были использованы данные, полученные в клинических исследованиях, в которых контроль эффективности терапии проводили только через 8 недель после ее начала. Нами было сделано допущение о том, что в случае неэффективности терапии пациент считается нетрудоспособным, что может не в полной мере отражать ситуацию в повседневной практике, однако такое допущение было принято для всех сравниваемых стратегий, поэтому оно не влияет на конечный результат сравнительного анализа. При оценке безопасности режимов терапии в расчет были включены не все НЛР, выявленные в рандомизированных контролируемых исследованиях. Известно, что существуют различные принципы коррекции НЛР при приеме антигипертензивных препаратов, которые включают в себя снижение дозы или отмену препарата. Однако в структуре затрат (рис. 2) стоимость коррекции НЛР с учетом частоты их возникновения крайне мала и не влияет на конечный результат исследования.

Проведенные расчеты с перспективы пациента показали, что стратегии терапии телмисартаном и амлодипином (80/10 мг

или 80/5 мг) доминировали над стратегиями с валсартаном/амлодипином и периндоприлом/амлодипином. Расчеты, проведенные с перспективы ФФОМС и ФСС, также показали большую экономическую целесообразность применения телмисартана/амлодипина.

Результаты многостороннего анализа чувствительности подтвердили вывод о большей экономической целесообразности использования стратегии терапии телмисартаном/амлодипином по сравнению с другими стратегиями лечения.

Согласно анализу влияния на бюджет, экономия суммарных затрат в группе из 100 пациентов в течение 8 недель при переходе от стратегии валсартан 160 мг/амлодипин 10 мг к стратегии телмисартан 80 мг/амлодипин 5 мг составляет 535 099 руб., а при переходе от стратегии периндоприл 10 мг/амлодипин 10 мг – 436 488 руб.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенной клинико-экономической экспертизы была показана целесообразность применения телмисартана в комбинации с амлодипином (Твинста) для амбулаторной терапии пациентов с АГ 1 и 2 степени при неэффективности предшествующей монотера-

пии амлодипином.

Во-первых, стратегии телмисартан 80 мг/амлодипин 5 мг и телмисартан 80 мг/амлодипин 10 мг значительно превосходили другие стратегии терапии АГ, так как для них были характерны максимальная эффективность и минимальные суммарные затраты. Так, затраты пациента с учетом потерь по причине временной нетрудоспособности при приеме В160/А10 и П10/А10 (158,58 и 144,84 руб./день, соответственно) были на 101% и 82% выше, чем при приеме Т80/А5 (79,21 руб./день).

Во-вторых, применение телмисартана/амлодипина обеспечивает более чем двукратное снижение затрат ФФОМС и ФСС по сравнению с другими режимами терапии.

В-третьих, использование телмисартана и амлодипина позволяет получить экономию бюджетного финансирования. На сэкономленные средства можно дополнительно обеспечить 50% финансирование лечения комбинацией телмисартана 80 мг/амлодипина 10 мг или телмисартана 80 мг/амлодипина 5 мг 130 пациентов при переходе от валсартана 160 мг/амлодипина 10 мг и 106 пациентов при переходе от периндоприла 10 мг/амлодипина 10 мг в расчете на 100 пролеченных пациентов. ■

Список литературы

1. Глобальное резюме по Гипертонии. ВОЗ., WHO/DCO/WHD/2013. 2, 39.
2. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31 (10): 1925–38.
3. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010. Системные гипертензии 2010; 3: 5–26.
4. Международная сеть агентств по оценке технологий здравоохранения. www.inahta.org.
5. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения»: приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2002.
6. Авксентьева М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). Под ред. Воробьева П.А. М.: Ньюдиамед, 2004, 404 с.
7. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М.: Общество клинических исследователей, 2000, 579 с.
8. Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B., et al. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press, 1996, 425 p.
9. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004, 216 p.
10. Josephine A. Principles of good practice for budget impact analysis: Report of the IS-POR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. *Value in Health* 2007; 10 (5): 336–347.
11. Littlejohn T.W., Majul C.R., Olvera R., et al. Results of treatment with telmisartan/amlodipine in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11 (4): 207–213.
12. Neldam S., Lang M., Jones R., et al. Telmisartan and amlodipine single-pill combinations vs amlodipine monotherapy for superior blood pressure lowering and improved tolerability in patients with uncontrolled hypertension: results of the TEAMSTA-5 study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13 (7): 459–466.
13. Philipp T., Smith T.R., Glazer R., et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther* 2007; 29 (4): 563–580.
14. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding ben-droflumethiazide 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.
15. Zhang Y., Ly C., Yannoutsos A. et al. Effect of a fixed combination of Perindopril and Amlodipine on blood pressure control in 6256 patients with not-at-goal hypertension: the AVANTAGE study. *J Am Soc Hypertens*. 2013. S1933–1711 (13) 00007–7.
16. Neldam S., Edwards C., Jones R.; TEAMSTA-10 Investigators. Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipine 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study. *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (11): 2145–2153.
17. Справочная система о наличии лекарств в аптеках г. Москвы Медлюкс. [Электронный ресурс]. URL: www.medlux.ru.
18. Schunkert H., Glazer R.D., Wernsing M., et al. Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on amlodipine monotherapy. *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (11): 2655–2662.
19. Lu F., Zhao Y., Liu Z., et al. A 48-week study of amlodipine plus amiloride/hydrochlorothiazide vs amlodipine plus telmisartan in the treatment of hypertension. *Int J Clin Pract* 2012; 66 (8): 792–799.
20. Архипов В.В. Применение иАПФ при бронхообструктивных заболеваниях: безопасность и нежелательные лекарственные реакции. *Качественная клиническая практика* 2003; 2: 101–7.
21. Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2013 г.: постановление №1074 Правительства Российской Федерации от 22.10.2012.
22. Федеральный закон от 29.12.2006 N255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством».
23. Основные показатели, характеризующие экономику города Москвы, за январь–сентябрь 2012 год. Отчет Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по г. Москве [Электронный ресурс]. URL: <http://moscow.gks.ru>.
24. Kleijnen S., George E., Goulden S. et al. Relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: similarities and differences in 29 jurisdictions. *Value In Health* 2012; 15: 954–960.

Клинический случай. Инфаркт миокарда у беременной



Кочергина А.М.^{1,3}, Кочергин Н.А.¹, Тавлуева Е.В.^{1,2}, Барбараш О.Л.^{1,3}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

² МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», г. Кемерово

³ ГБУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Кемерово

Большинство акушеров и кардиологов считают, что ИМ у беременных – казуистика. Атеросклероз коронарных артерий, являющийся основной причиной развития ИМ, редко встречается у молодых женщин. Именно поэтому у врачей отсутствует настороженность при постановке данного диагноза в период беременности. Пациенты и методы. Настоящая работа представляет собой описание клинического случая инфаркта миокарда атеротромботического генеза у беременной женщины в возрасте 37 лет. Результаты. В описанном нами случае у пациентки имели место факторы кардиоваскулярного риска: артериальная гипертензия, ожирение, курение. По результатам коронароангиографии выявлено типичное атеросклеротическое поражение коронарных артерий. Заключение. Описанный нами клинический случай призван обратить внимание коллег на необходимость настороженности в отношении развития ИМ атеросклеротического генеза у женщин репродуктивного возраста.

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) у беременной впервые был описан Н. Katz в 1922 г. В последние десятилетия частота ИМ достигла от 3 до 10 случаев на 100 000 родов. В то же время отчетливо наблюдается тенденция к увеличению числа беременных с инфарктами, причем за период с 1991 г. по 2003 г. его распространенность возросла в пять раз – с 1,3 до 6,2 на 100 тыс. рожениц [1–3]. Вместе с тем большинство акушеров и кардиологов считают, что ИМ у беременных – казуистика. Атеросклероз коронарных артерий, являющийся основной причиной развития ИМ, редко встречается у молодых женщин. Именно поэтому у врачей отсутствует настороженность при постановке данного диагноза в период беременности. Однако в настоящее время можно говорить о двух параллельных тенденциях: первая – увеличение гестационного возраста (беременность все чаще наступает у женщин 30–40 лет, а с использованием современных репродуктив-

ных технологий – у женщин 40–50 лет), вторая – отсутствие значимого снижения распространенности факторов риска ИБС. Вместе с этим, в литературе встречаются работы, свидетельствующие об «омоложении» ИМ в целом [4].

В настоящей статье приводится описание клинического случая развития ИМ у беременной.

Описание клинического случая

Пациентка Н., 37 лет 11.12.2014 года на 5-й неделе беременности госпитализирована в ЧКВ-центр (МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер»).

Анамнез заболевания. Накануне госпитализации в ночные часы пациентку беспокоили боли в левой руке и локтевом суставе, дискомфорт за грудиной и повышение артериального давления (АД) до 200/100 мм рт.ст., по поводу чего была вызвана бригада скорой медицинской помощи (БСМП). Состояние расценено как неосложненный гипертониче-

ский криз, дискомфорт в груди, болевой синдром в верхней конечности интерпретированы как обострение остеохондроза. Даны рекомендации, записи электрокардиограммы (ЭКГ) не проводилось, вопрос о госпитализации не поднимался. На следующий день пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на ноющую боль в левом локтевом суставе, длительностью около суток, повышение АД до 150/100 мм. рт.ст., при записи ЭКГ выявлено субэпикардальное повреждение миокарда перегородочной, верхушечной областей.

По ЭКГ определялась элевация сегмента ST в грудных отведениях V1–V4, I стандартном и aVL с реципрокной депрессией ST в задних отведениях II, III и aVF (рис. 1). По ЭхоКГ выявлены снижение фракции выброса левого желудочка до 42% (по Симпсону), признаки гипертрофии левого желудочка, зоны гипокинезии передне-боковых, передне-перегородочных сегментов, акинезия передне-верхушечного сегмента.

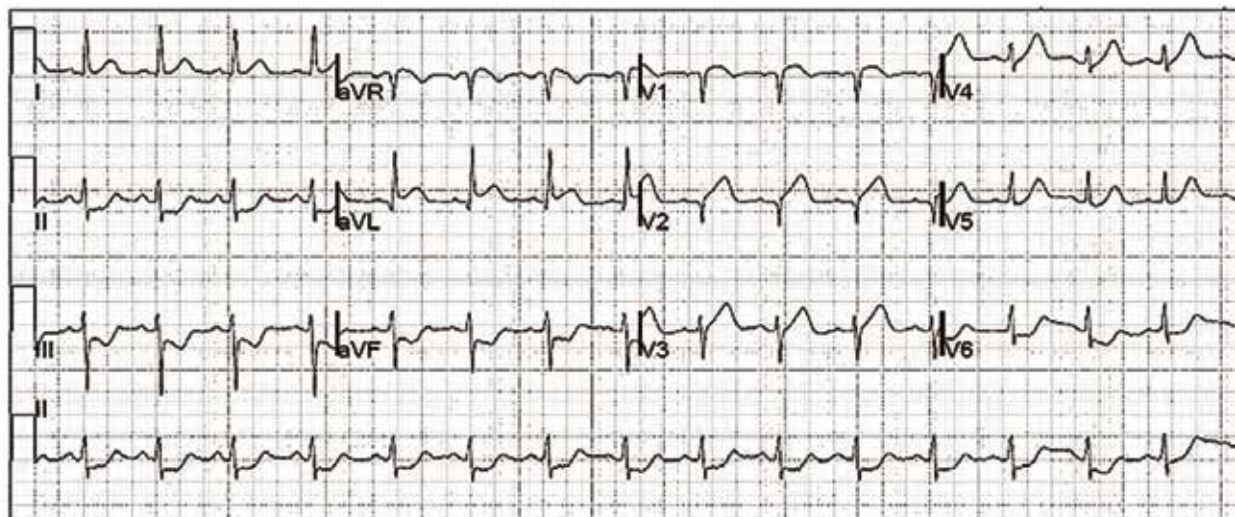


Рисунок 1. ЭКГ пациентки при поступлении: стойкая элевация сегмента ST в I стандартном отведении с реципрокностью в III отведении

Также выявлено повышение уровня тропонина Т до 0,36 нг/мл. Пациентка на госпитальном этапе получила нагрузочную дозу (600 мг) клопидогреля. Нагрузочная доза аспирина не назначалась ввиду высокого риска геморрагических осложнений. Коронароангиография (КАГ) проводилась через трансрадиальный доступ после выполнения защиты области живота и спины пациентки специальным фартуком с целью уменьшить фетальное облучение. Вмешательство выполнялось на фоне в/в введения бивалирудина (болюсно 15 мл, с последующей инфузией со скоростью 35 мл/час), которое было прервано по завершении процедуры, согласно рекомендациям ECS по реваскуляризации 2014 г. – ведение больных с высоким риском кровотечения [5]. На КАГ выявлены окклюзия среднего сегмента передней нисходящей артерии (ПНА), незначимые стенозы по системе огибающей и правой коронарной артерий при правом типе коронарного кровотока (рис. 2). С учетом признаков острой окклюзии, отсутствия данных за диссекцию ПНА вероятным механизмом ИМ являлся разрыв атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом зоны повреждения. Пациентке было выполнено ЧКВ с имплантацией голометаллического стента в средний сегмент ПНА (рис. 3). Вмешательство осложнилось феноменом slow-reflow (кровоток по ПНА TIMI 2).

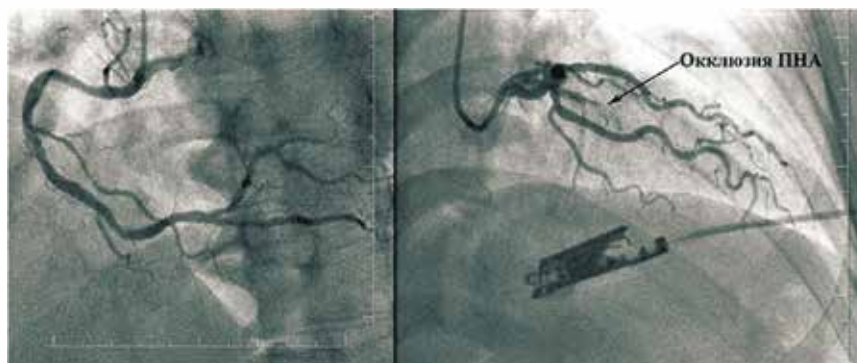


Рисунок 2. Коронароангиография: тромботическая окклюзия передней нисходящей артерии

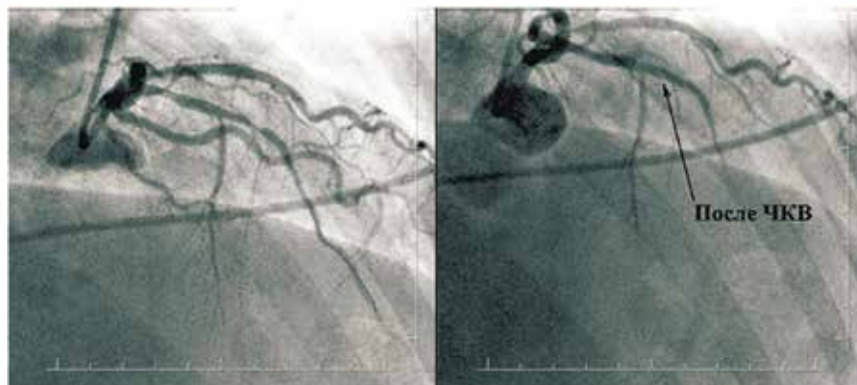


Рисунок 3. Непосредственный результат стентирования: восстановлена проходимость передней нисходящей артерии

При оценке анамнеза *vitae* выяснилось, что пациентка в течение 16 лет имеет артериальную гипертензию (АГ) (получала иАПФ в комбинации с диуретиком), ожирение 2-й степени (ИМТ=41 кг/м²), отягощенный наследственный анамнез по сахарному диабету и ИБС, курит в течение 10 лет (индекс пачка/лет = 5). Беременность длится 5 недель, сама пациентка характеризует ее как желанную и запланированную, тем не менее, на учете у

гинеколога не стоит, предгравидарного осмотра не проходила. Настоящая беременность первая. Причина первичного бесплодия не установлена. При первичном осмотре выявлены нормотермия, повышение АД до 150/100 мм рт.ст., частота сердечных сокращений составляла 66 ударов в минуту, определялись внешние признаки гипоталамического синдрома (ожирение, гирсутизм). У пациентки отсутствовали признаки сердечной

недостаточности, в легких дыхание было везикулярным без хрипов. При аускультации прекардиальной области выслушивался акцент второго тона на аорте. В послеоперационном периоде были назначены клопидогрель в поддерживающей дозе 75 мг/сут., бисопролол 5 мг/сут., кордин ретард 40 мг/сут. Аспирин не был назначен по причине выраженной гипоагрегации тромбоцитов и высокого риска геморрагических осложнений. Госпитальный период составил 9 сут. и протекал без осложнений.

Несмотря на проведение успешной реваскуляризации миокарда, в связи с наличием тяжелого соматического статуса – гипоталамического синдрома, тяжелого течения АГ; высоким риском развития акушерских осложнений (кровотечения, угрозы прерывания беременности, пороки развития плода из-за предшествующего приема иАПФ), в том числе материнской смерти пациентке было рекомендовано прерывание беременности по жизненным показаниям через 4–5 недель после выписки из стационара. Операция по прерыванию беременности проведена в Перинатальном Центре им. Л.А. Решетовой, интраоперационный и послеоперационный периоды протекали без осложнений, кровотечений на фоне приема клопидогреля не было. После прерывания беременности пациентке дополнена антитромбоцитарная терапия (аспирин 75 мг/сут.), назначены статины (аторвастатин 40 мг/сут.), а также назначен иАПФ (периндоприл 10 мг/сут.) с целью контроля АД и для предотвращения патологического ремоделирования миокарда после ИМ.

Обсуждение

Прежде всего, обращает на себя внимание факт, что женщина 37 лет в момент наступления беременности имела большое количество модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска: артериальную гипертензию, ожирение, курение. Согласно амбулаторной документации, имеет место гипоталамический синдром, что, в свою очередь, дает основания предполагать наличие у пациентки нарушения углеводного и липидного обмена. Тем не менее жен-

щина без предшествующего осмотра терапевтом приняла решение о беременности. Беременность наступила на фоне приема иАПФ (квинаприл 10 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг в сутки), который несовместим с гестацией и может с высокой долей вероятности оказывать тератогенное действие.

Статистических данных о распространенности среди беременных женщин факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ожирение, нарушение липидного обмена, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, недостаточно. В развитых странах все вышеперечисленные состояния остаются одними из наиболее распространенных проблем, осложняющих беременность. В Европе, по разным данным, ожирение встречается у 10–30%, артериальная гипертензия – у 5–15% беременных. При этом частота артериальной гипертензии в развитых странах за последние 10–15 лет выросла почти на треть [4–6]. Распространенность всех форм сахарного диабета среди беременных достигает 3,5%; сахарный диабет 1 и 2 типа встречается у 0,5% беременных женщин, а распространенность гестационного диабета составляет 1–3% [6]. Курение среди беременных – фактор риска различных осложнений не только у матери, но и у плода. В последние годы практически во всех странах мира растет число курящих женщин. В США курят около 30% женщин старше 15 лет, из них в течение беременности продолжают курить не менее 10% [7, 8].

Наибольшее число случаев ИМ у беременных в литературе описано в работе авторов из Израиля. Статья, опубликованная ими в 2012 г., систематизирует данные 150 случаев ИМ при беременности. На основании собранных материалов авторы сделали вывод, что в патогенезе ИМ у беременных ведущую роль играет в 34% случаев – атеросклеротическое поражение, в 43% – диссекция коронарной артерии. Причем, первый механизм патогенеза характерен для первых двух триместров беременности, а диссекция – для третьего триместра и раннего послеродового периода [8]. Материнская смертность

при ИМ составляет 5–10% и достигает максимума в перипортальном периоде. Уровень фетальной смертности составляет 9% [9].

Проспективные или рандомизированные клинические исследования у беременных практически отсутствуют, поэтому многие вопросы остаются нерешенными. Ключевыми вопросами являются роль рутинной КАГ, допустимый уровень фетального облучения, оптимальная антиагрегантная терапия, позволяющая улучшить исход и избежать перипортального кровотечения, стратегия реваскуляризации, сроки и методы родоразрешения.

Редкость, часто атипичная клиническая картина и особенности гемодинамики и физиологии организма беременной делают данные случаи достаточно сложными. Так, у обсуждаемой пациентки из-за атипичного болевого синдрома (боль нечеткой загрудинной локализации, без иррадиации) БСМП даже не заподозрила столь серьезный диагноз. Критерии диагностики ИМ во время беременности и у небеременных женщин одинаковы и включают в себя развитие ангинозных болей, изменений по ЭКГ и повышение уровня кардиоспецифических маркеров. Уровень тропонинов не повышается при неосложненной беременности, поэтому любое его повышение следует расценивать как патологическое, в настоящем случае уровень тропонина при поступлении составил 0,36, что соответствует критериям установки диагноза «острый ИМ» [10, 11]. В то же время, согласно данным литературы, до 50% случаев острого ИМ у беременных могут и не иметь ЭКГ-подтверждения, что отчасти затрудняет верификацию диагноза.

В описанном клиническом случае с момента появления первых симптомов заболевания до госпитализации в инвазивный стационар проходит около суток. Основная причина позднего поступления – недооценка симптомов коронарной недостаточности как самой пациенткой, так и медицинскими работниками. Подобное, вероятно, обусловлено отсутствием настороженности в отношении острого коронарного синдрома у женщин репродуктивного возраста.

Вдобавок к имеющимся традиционным факторам сердечно-сосудистого риска у обсуждаемой пациентки, вероятно, имели место феномены гиперкоагуляции и тромбоцитоза, часто сопровождающие физиологическую беременность. В приведенном случае пациентка имела ИМ с элевацией сегмента ST, при котором показана экстренная реваскуляризация миокарда. Для стентирования коронарных артерий используются голуметаллические стенты, так как безопасность стентов с лекарственным покрытием у беременных женщин не установлена [12]. Кроме того, после их имплантации требуется более длительная двойная антитромбоцитарная терапия. При лечении беременных следует учитывать, что любые препараты, оказывающие действие на мать, влияют и на плод. Высокие дозы аспирина ассоциированы с риском перипортального кровотечения, перинатальной смерти, нарушения внутриутробного развития и тератогенным эффектом [10, 13]. Низкие дозы (до 100 мг/сут.) аспирина безопасны при беременности в течение второго и третьего триместров [9, 10]. Данные о безопасности тиенопиридинов при беременности ограничены. Есть немногочисленные случаи назначения женщинам во время беременности двойной антиром-

боцитарной терапии, включающей аспирин и клопидогрель. Использование празугреля и тикагрелора при беременности не рекомендуется [10]. Назначение двойной антиромбоцитарной терапии необходимо сократить, насколько это возможно, с последующей отменой клопидогреля, ввиду высокого риска перипортального кровотечения [9, 10]. В представленном случае пациентке была назначена на год антиагрегантная монотерапия клопидогрелем по причине высокого риска геморрагических осложнений с добавлением аспирина после прерывания беременности.

Заключение

Современные знания в области репродуктологии вкупе с желанием женщины повторить попытку деторождения оставляют вероятность для наступления беременности у данной пациентки в последующем. Авторы статьи, являясь практикующими кардиологами, хотели бы обратить внимание на некоторые особо значимые пункты. Так, первостепенными задачами должны стать нормализация веса и контроль АД. Цель терапии артериальной гипертензии не только в достижении нормальных значений АД, но и в полном отказе от приема иАПФ. К моменту зачатия также стоит достичь стойкой норма-

лизации липидограммы, так как прием статинов с беременностью также несовместим. Причина первичного бесплодия не была установлена, однако можно предположить мутации генов системы гемостаза, фолатного цикла или субклинический вариант антифосфолипидного синдрома. Указанные патологические состояния одинаково важны и в патогенезе бесплодия, и в патогенезе коронарного тромбоза. Ввиду вышесказанного, мы рекомендуем также провести генетическое обследование. Применительно к перенесенному ИМ, обязательно продлить прием двойной антиромбоцитарной терапии (клопидогрель + аспирин) в течение года, по истечении которого можно отменить клопидогрель, оставив прием аспирина в дозе 75–100 мг/сут. До наступления беременности стоит оценить насосную функцию сердца (ЭхоКГ), а также выполнить контрольную коронароангиографию с оценкой положения ранее установленного стента, а также гемодинамической значимости (ФРК, ВСУЗИ) иных стенозов, при их выявлении.

Описанный нами клинический случай призван обратить внимание коллег на необходимость осторожности в отношении развития ИМ атеросклеротического генеза у женщин репродуктивного возраста. ■

Список литературы

1. Katz H. About the sudden natural death in pregnancy: during delivery and puerperium. *Archiv. Gynecol.* 1922; 115: 283–92.
2. Badui E., R. Enciso. Acute myocardial infarction during pregnancy and puerperium: a review. *Angiology.* 1996; 47: 739–56.
3. Ladner H.E., Danielson B., Gilbert W.M. et al. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105: 480–4.
4. ВОЗ. Европейское региональное бюро [Электронный ресурс]. URL: <http://www.euro.who.int/ru/home>.
5. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *European Heart Journal* doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.
6. Poh C., Lee C. Acute myocardial infarction in pregnant women. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2010; 39: 247–53.
7. Ruys T.P.E., Johnson M.R., Roos-Hesselink J.W. Coronary artery disease and pregnancy. *Coronary artery disease – current concepts in epidemiology, pathophysiology, diagnostics and treatment.* 2012; 5: 81–100.
8. James A.H., Jamison M.G., Biswas M.S., et al. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation.* 2006; 113: 1564–71.
9. Ventura S.J., Curtin S.C., Abma J.C., et al. Estimated pregnancy rates and rates of pregnancy outcomes for the United States, 1990–2008. *Natl Vital Stat Rep.* 2012; 60: 1–21.
10. Elkayam U., Jalnapurkar S., Kealey A. Pregnancy associated myocardial infarction: contemporary experience in 150 cases between 2005 AND 2011. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59 (13s1): E552–E552. doi: 10.1016/S0735-1097(12) 60553-1.
11. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C. et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2011; (32): 3147–97. doi: 10.1093/eurheartj/ehr218.
12. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal.* 2011; 32: 2851–906.
13. Qasqas S.A., McPherson C., Frishman W.H., et al. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation. *Cardiol Rev.* 2004; 12: 201–21.

Впервые опубликовано в журнале «Проблемы женского здоровья», №2, Том 10, 2015 г., стр. 65–70.

МАГНЕ В₆® ПРЕМИУМ

УТВЕРЖДЕНА
Показом председателя
Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 26.12.2013 г. №1078

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства МАГНЕ В₆® ПРЕМИУМ

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ
МАГНЕ В₆® ПРЕМИУМ

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ
Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг/10 мг

СОСТАВ

Одна таблетка содержит

активные вещества: магния цитрат безводный 618,43 мг (эквивалентно 100 мг магния); пиридоксина гидрохлорид 10 мг;
вспомогательные вещества: лактоза безводная, макрогол 6000, магния стеарат,
состав пленочной оболочки: гипромеллоза 6 мПа.С, макрогол 6000, титана диоксид (Е 171), тальк.

ОПИСАНИЕ

Таблетки белого цвета, овальной формы, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Другие минеральные добавки. Препараты магния.

Код АТХ А12СС30

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакокинетика

Желудочно-кишечная абсорбция солей магния происходит частично путем пассивного механизма, в котором растворимость соли играет определяющую роль. Степень этой абсорбции не превосходит 50%. Выведение происходит в основном с мочой.

Фармакодинамика

Магний является преимущественно внутриклеточным катионом. Понижает возбудимость нейронов и скорость нервно-мышечной проводимости, принимает участие во многих ферментативных процессах.

Магний является важным компонентом тканей организма: в костях скелета содержится половина от общего количества магния в организме.

Уровни магния в сыворотке:

- между 12 мг/л и 17 мг/л (1,0 – 1,4 мЭкв/л или 0,5 – 0,7 ммоль/л) указывают на умеренный дефицит магния;
- ниже 12 мг/л (1,0 мЭкв/л или 0,5 ммоль/л) указывают на тяжелый дефицит магния.

Дефицит может быть:

- первичным, из-за врожденной аномалии метаболизма (хроническая врожденная гипомagneмия);
- вторичным, из-за неадекватного поступления извне (тяжелое недоедание, алкоголизм, исключительно парентеральное питание), нарушений всасывания (хроническая диарея, желудочно-кишечный свищ, гипопаратиреозидизм) или излишних потерь на почечном уровне (заболевание канальцев, тяжелая полиурия, злоупотребление диуретиками, хронический пиелонефрит, первичный гиперальдостеронизм, лечение цисплатином).

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, заливая 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

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Противопоказанные комбинации

- следует избегать одновременного назначения с леводопой, активность леводопы ингибируется, если прием этого препарата не сочетается с приемом ингибиторов периферической допа-декарбоксилазы. Следует избегать приема любых пиридоксин-содержащих препаратов, если одновременно с леводопой не назначены ингибиторы периферической допа-декарбоксилазы.

Нерекомендуемые комбинации

- *Фосфатные или кальциевые соли*

Эти продукты угнетают всасывание магния в тонком кишечнике.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

- *Перорально назначаемые тетрациклины*

Необходимо соблюдать интервал не менее двух часов между приемом перорального тетрациклина и магния, так как магний снижает желудочно-кишечную абсорбцию тетрациклинов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Предупреждения

В связи с присутствием в таблетках лактозы препарат противопоказан при врожденной галактоземии, синдроме нарушенной абсорбции глюкозы или галактозы или дефиците лактазы.

Меры предосторожности

ТАБЛЕТКИ ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ТОЛЬКО ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ.

Существуют лекарственные формы, более подходящие для детей моложе 6 лет.

При умеренной почечной недостаточности следует проявлять осторожность в интересах предупреждения риска, связанного с гипермагниемией

Беременность и период лактации

Магний может применяться при любом сроке беременности только при необходимости по назначению врача

Каждый компонент магний или витамин В6 индивидуально считается совместимым с лактацией. Принимая во внимание ограниченность доступных данных максимально рекомендуемая доза витамина В6 в период лактации 20 мг/день.

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

Не установлено

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка магния при приеме внутрь обычно не приводит к токсическим реакциям при нормальной функции почек. Тем не менее, отравление магнием может развиваться в случае почечной недостаточности.

Токсические эффекты зависят от уровня магния в крови, а симптомы их следующие:

- падение артериального давления
- тошнота, рвота
- угнетение ЦНС, нарушенные рефлексы
- аномалии ЭКГ
- угнетение дыхания, кома, остановка сердца и дыхательный паралич
- анурический синдром

Лечение: регидрация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ.

ФОРМА ВЫПУСКА

По 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2 или 4 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Производитель

САНОФИ ВИНТРОП ИНДУСТРИА, ФРАНЦИЯ

Адрес местонахождения: 56, Route de Choisy au Val 60205 COMPIEGNE FRANCE

Владелец регистрационного удостоверения санofi-авентис франс, ФРАНЦИЯ

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

050016 г. Алматы, ул. Кунаева, 215

тел.: 8-727-244-50-96, факс: 8-727-258-25-96

e-mail: quality.info@sano-fi-aventis.com

Ишемическая болезнь сердца или маска?



Эбзеева Е.Ю.
ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, г. Москва

Актуальная проблема современного общества – значительно возросшие психоэмоциональные нагрузки, под влиянием которых развиваются различные психосоматические расстройства. Формирование и характер последних зависят от генетической предрасположенности, от приобретенной в онтогенезе недостаточности тех или иных систем организма и особенностей личности. По объединенным данным ВОЗ, от 38% до 42% всех пациентов, посещающих кабинеты соматических врачей, относятся к группе с психосоматическими расстройствами.

Среди контингента многопрофильных больниц психосоматические расстройства были выявлены в 53,6% случаев. В клинике внутренних болезней из психических расстройств чаще остальных отмечаются депрессивно-тревожные расстройства. По данным первого всероссийского исследования депрессии в общемедицинской практике **КОМПАС**, депрессии различной степени выраженности выявлялись у 23,8% пациентов, обратившихся к терапевтам, кардиологам и неврологам [1]. В 99% случаев в состав пограничных депрессивных расстройств входит тревога, которая клинически проявляется дисфункцией вегетативной нервной системы с преимущественной симпатикотонией.

В кардиологии отмечено, что стенокардии или инфаркту миокарда в 80% случаев предшествуют нервно-психические перегрузки. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой один из наиболее тяжелых недугов современного общества, и отнесение этой болезни в целом как нозологической единицы к группе психосоматических заболеваний не соответствует клинической реальности. У многих больных ИБС развитие кардиальной патологии не обнаруживает связи с психогенными воздействиями, а протекает по классическим механизмам стенозирующего

атеросклероза, когда клинические проявления болезни обусловлены ишемией миокарда вследствие физических усилий, тахикардии, высокого АД и других обстоятельств, увеличивающих потребность сердечной мышцы в кислороде.

Сочетание ИБС с депрессивно-тревожными расстройствами сопровождается большим числом и разнообразием жалоб, что нередко приводит к завышению оценки тяжести стенокардии.

Вместе с тем установлено, что нередко у пациентов с довольно похожими на ИБС симптомами современные методы исследования не выявляют сколько-нибудь выраженных изменений кровеносных сосудов. Основными отличительными особенностями при этом являются наличие связи ангинозных приступов с эмоциональным стрессом или постоянной аффективной напряженностью; большая продолжительность во времени или постепенно нарастающий характер боли; сочетание болевого синдрома в прекардиальной области с ощущением беспричинной усталости, одышки и более или менее выраженной тревогой; исчезновение тягостных ощущений в прекардиальной области у ряда больных при полной нормализации настроения и самочувствия.

Продемонстрируем особенности течения болевого синдрома и его

оценки на клиническом примере.

Клинический случай

Больная И.М.В., 63 года, пенсионерка. Наблюдалась у кардиолога с 2005 г. (с 55 лет) с диагнозом «ИБС, стенокардия напряжения 3 ФК». Проводилось лечение (изосорбида динитрат 40 мг/сут. с последующей заменой на молсидомин (из-за плохой переносимости); клопидогрел 75 мг вечером, розувастатин 10 мг/сут.; бисопролол 2,5 мг/сут.) без существенного положительного эффекта. Была направлена в стационар для обследования и коррекции лечения. При поступлении в кардиологическое отделение предъявляла жалобы на боли жгучего, давящего характера в прекардиальной области с иррадиацией в левую лопатку, плечо, возникающие при физической нагрузке и в покое (часто в ночные часы), сопровождаемые ощущением нехватки воздуха; снижение физической активности, повышенную утомляемость, слабость; из дополнительных жалоб – сухость во рту, эпизоды повышения АД. Отмечала обострение течения болезни в осенне-весенний период, резкое ухудшение состояния с 2012 г. в виде учащения и утяжеления болевых приступов.

При проведении холтеровского мониторирования электрокардиограммы (в стационарных услови-

ях): доминирующий ритм синусовый со средней ЧСС 78 уд./мин., макс. – 156 уд./мин. днем, 114 уд./мин. ночью; одиночные политопные наджелудочковые экстрасистолы, общее число – 27/с; диагностически значимой депрессии сегмента ST выявить не удалось.

При суточном мониторинговании артериального давления: среднее САД днем – 119 мм рт.ст., ночью – 102 мм рт.ст.

Тредмил-тест: при проведении нагрузочной пробы болевой синдром не развился, тест прекращен в связи с достижением максимальной ЧСС, составляющей 105% от макс. Ишемии миокарда и нарушений сердечного ритма не выявлено. Отмечалась нормальная реакция АД на нагрузку.

При дуплексном сканировании брахиоцефальных ветвей аорты определялся магистральный тип кровотока с нормальной проходимость сонных, позвоночных и подключичных артерий, с нормальным состоянием стенок артерий (комплекс интима-медиа – меньше 1), нормальной гемодинамикой.

При биохимическом исследовании крови уровень холестерина соответствовал 4,4 ммоль/л.

Таким образом, в результате проведенного исследования данных, свидетельствующих об ИБС, не получено.

При этом было обращено внимание на особенности больной, у которой отмечались повышенная эмоциональная лабильность, многословность и быстрая речь, при беседе с врачом пациентка часто прикладывала руку на область сердца. Больная вела многочисленные записи с подсчетом ЧСС, АД, указанием на боли в области сердца; была уверена в наличии у себя тяжелой кардиальной патологии, «как у матери» (мать пациентки умерла в возрасте 63 лет от ИМ), выказывала беспокойство по поводу неэффективности проводимой терапии.

При целенаправленном расспросе удалось выяснить из анамнеза жизни, что больная с 24-летнего возраста в течение последующих 10 лет лечилась у гастроэнтеролога по поводу хронических упорных за-

поров, без существенного эффекта, что послужило причиной попытки суицида в возрасте 34 лет, тогда же впервые была проконсультирована у психиатра, диагностирована депрессия с последующим лечением в психоневрологическом диспансере антидепрессантами (амитриптилин, трифлуоперазин) в течение 2,5 лет, с положительным психотропным и соматотропным эффектом (прошли запоры).

Пациентка в кардиологическом отделении вновь была проконсультирована психиатром, диагностирована соматоформная депрессия, антиангинальные препараты отменены, назначена психотропная терапия (циталопрам 20 мг 1 р./сут., алимемазина тартрат 5 мг/сут.) с положительным эффектом, в т.ч. соматотропным (прекратились «ангинозные боли»), пациентка была выписана на амбулаторное лечение.

Каковы в данном случае причины гипердиагностики соматической патологии и гиподиагностики психической патологии? В первую очередь, нацеленность врача на наличие соматической патологии и факторов риска (в частности, пожилой возраст может подтолкнуть врача к гипердиагностике ИБС).

Имеет место ошибочная интерпретация жалоб: болевой синдром не имел четкой связи с физическими нагрузками, был продолжительностью до 2 ч. и более, нитраты не купировали приступ полностью, «иногда даже становилось хуже». В связи с фоновым состоянием больная перестала выполнять какую-либо физическую работу, в основном лежала в постели, что было интерпретировано как «снижение толерантности к физической нагрузке».

Не были оценены особенности личности больной, течения болезни – циркадность (ухудшение в ночное время, сезонный характер обострений), данные анамнестической медицинской документации (соматоформная депрессия), не были в должной мере использованы диагностические возможности врача на амбулаторном этапе.

Обращает на себя внимание резкое ухудшение самочувствия у паци-

ентки в 2012 г., в возрасте, совпадающем с возрастом матери, в котором она умерла от инфаркта миокарда.

Конечно, в тех ситуациях, когда доминирующим симптомом является боль за грудиной, даже при явных невротических симптомах, все усилия необходимо направить на тщательное обследование пациента. Основное практическое значение имеет дифференциальный диагноз между функциональными и психическими расстройствами и ИБС, поскольку именно здесь нераспознанная соматическая патология или недооценка ее тяжести могут приводить к наиболее неблагоприятным последствиям.

Классическая стенокардия напряжения при стенозирующем атеросклерозе венечных артерий характеризуется однотипностью болевых приступов, возникающих при определенной физической нагрузке, и довольно быстрым их прекращением после непродолжительного отдыха или приема нитроглицерина. Диагноз подтверждается выявлением смещения сегмента ST во время приступа.

Кардиалгии психогенного характера могут возникать и у пациентов с ИБС. В таких случаях отмечается большое разнообразие болей по характеру, длительности их связи с нагрузкой. Течение болезни характеризуется циркадностью с улучшением состояния по утрам и ухудшением по ночам. Антиангинальная терапия не дает полного стабильного эффекта, возможно даже ухудшение состояния. При этом отмечается хороший эффект от психотропных препаратов. Лечение таких пациентов представляет сложную задачу, и при недооценке состояния психического статуса может создаваться впечатление о резистентности к терапии, некурабельности патологии. И только подход с учетом психосоматической концепции развития патологии позволяет правильно интерпретировать ситуацию, назначать адекватную терапию и достигать положительного эффекта. ■

Список литературы находится в редакции

Случай клинического наблюдения за пациентом с некомпактным миокардом левого желудочка



Сафина А.И.¹, Салахутдинова Л.М.², Гильманов А.А.²

¹ Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

² Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

В обзоре представлена информация о сравнительно недавно описанной редкой форме кардиомиопатии – некомпактном миокарде левого желудочка. Неблагоприятный прогноз и высокая летальность при синдроме некомпактности миокарда определяют необходимость его распознавания на ранних стадиях и дифференцированного подхода к лечению. В статью описано клиническое наблюдение за пациентом с некомпактным миокардом левого желудочка, госпитализированным в Республиканскую клиническую больницу. Кардиомиопатия дебютировала проявлением острого инфаркта миокарда, возникновением рецидивирующей тромбоземболии легочной артерии. Пациенту был проведен ряд диагностических методов для верификации синдрома.

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ, изолированная некомпактность левого желудочка, губчатая кардиомиопатия, гипертрабекулярность левого желудочка) является редкой врожденной кардиомиопатией, встречающейся как у детей, так и у взрослых, которая, как полагают, возникает в результате неполного развития миокарда.

Истинная распространенность НМЛЖ неизвестна. Было показано, что частота губчатой кардиомиопатии среди детей составляет 9,2–9,5% в структуре всех кардиомиопатий [1, 2]. Удельный вес НМЛЖ среди взрослого населения варьирует от цифр 0,014% [3] до 0,05% [4]. Большая распространенность губчатой кардиомиопатии среди детей по сравнению

со взрослыми обусловлена, вероятно, тем, что многие пациенты не доживают до взрослого возраста и не учитываются статистикой [5].

НМЛЖ характеризуется патологической гипертрабекулярностью миокарда левого желудочка с формированием двух слоев миокарда – нормального и некомпактного. Некомпактный миокард представляет собой губчатый слой сердечной мышцы со сниженной сократительной способностью в связи с наличием многочисленных перемычек (балок) и трабекул или множественными аномальными хордами (более трех) в полостях сердца с межтрабекулярными полостями, выстланных изнутри эндокардом и сообщающимися с полостью левого желудочка (ЛЖ). По современным представлени-

ям, некомпактность сердечной мышцы является результатом нарушения эмбриогенеза на ранних стадиях развития зародыша, когда сердце состоит из неплотной сеточки трубчатых мышечных волокон (губчатый миокард), которые в процессе развития сердечной мышцы постепенно «срастаются». Иногда некомпактность миокарда связана с другими аномалиями развития, вызывающими рост давления в сердечных полостях [6]. В таких случаях глубокие трабекулы соединяются не только с полостью ЛЖ, но и с венечными артериями. Имеются данные о том, что некомпактная сердечная мышца может быть результатом хромосомной аберрации (хромосом X, q28) (К. Kurosaki и соавт., 1999). Подтверждена безвредная

роль мутации фрагмента E101K в alpha-cardiac actin gene (ACTC) у пациентов с НМЛЖ [7].

Американская ассоциация сердца с 2006 г. внесла НМЛЖ в число первичных генетических кардиомиопатий, тогда как Европейское общество кардиологов по-прежнему относит губчатую кардиомиопатию к неклассифицируемой, иллюстрируя неопределенность в отношении механизмов уплотнения желудочков и НМЛЖ.

Среди форм НМЛЖ выделяют следующие:

- изолированную;
- в сочетании с врожденными пороками сердца (ВПС);
- в сочетании с нейромышечными заболеваниями (метаболическая миопатия, синдром Barth, синдром Roifman, синдром Ohtahara, синдром Noonan, мышечная дистрофия Emery-Dreifuss, мышечная дистрофия Becker, синдром Melnick-Needles) [8–10].

Несмотря на широкое распространение эхокардиографии, НМЛЖ обычно не диагностируется в связи с недостаточной осведомленностью врачей, сложностью диагностики и прогрессирующим характером заболевания у этих больных. В то же время данная патология ассоциирована с высоким риском возникновения острой сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти, особенно у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Кроме того, диагноз губчатой кардиомиопатии зачастую выставляется в результате возникших осложнений в терминальной стадии [11].

В большинстве случаев у пациентов с НМЛЖ диагностируют различные кардиомиопатии. Даже после введения в 1990 г. термина «некомпактность ЛЖ» об этой патологии чаще всего сообщалось в контексте исследования причин внезапной смерти пациентов, фатальных желудочковых аритмий и системных тромбоэмболий. Усовершенствование технологий эхокардиографии, контрастирование

полостей сердца позволило диагностировать эту патологию и у бессимптомных пациентов [11].

Выделены различные клинические маски синдрома НКМ (варианты диагностики): 1) выявляется при случайном обследовании и клинически не проявляется (4%); 2) протекает под маской «идиопатических» нарушений ритма (8%); 3) протекает под маской ишемической болезни сердца (4%); 4) выявляется у больных с острым или подострым миокардитом (12%); 5) протекает под маской дилатационной кардиомиопатии (52%); 6) НКМ у пациентов с другими первичными кардиомиопатиями (гипертрофической, рестриктивной, генетической миопатией, аритмогенной дисплазией правого желудочка) [12].

Приводим описание клинического случая наблюдения за пациентом с некомпактным миокардом левого желудочка.

Пациент Г., 56 лет, в декабре 2014 г. поступил в пульмонологическое отделение РКБ с клиническим диагнозом: «Тромбоэмболия ветвей легочной артерии. Инфаркт правого легкого. Дыхательная недостаточность 2. Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз от 14.09.14. Дилатационная кардиомиопатия. Хроническая сердечная недостаточность 2б, Функциональный класс 3. Артериальная гипертензия 3-й ст., риск 4. Стеатогепатит с синдромом холестаза (токсический). Тромбоз воротной вены. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей с жалобами на выраженную одышку смешанного характера при незначительной физической нагрузке, кровохарканье темными сгустками крови, общую слабость, отеки нижних конечностей, желтушность кожных покровов. На фоне проводимой терапии улучшения не отмечалось.

Заболел остро 14.09.14 во время физической нагрузки (копал картошку). Впервые появились сильные боли за грудиной, выраженная одышка смешанного характера при незначительной физической

нагрузке. Экстренно поступил в ЦРБ, выставлен диагноз: Острый инфаркт миокарда нижней стенки от 14.09.14. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии. После выписки продолжил прием препаратов: варфарин 6,25 мг вечером, верошпирон 100 мг, дигоксин по ½ табл., беталок зок 12,5 мг 2 раза в день. Жалобы сохранялись, появились отеки на ногах. Учитывая молодой возраст пациента, его направляют в БСМП г. Набережные Челны для решения вопроса о коронарографии. 29.10.14 проведена КАГ: без значимых стенозов. 17.11.14 на фоне приема варфарина (контроль МНО осуществлялся) появилось кровохарканье, иктеричность склер, в связи с чем 20.11.14 доставлен бригадой скорой медицинской помощи в ЦРБ. Нарастали желтушность кожных покровов, общая слабость, сохранялось кровохарканье. В стационаре получал препараты цефтриаксон, ципрофлоксацин, дексаметазон, гепарин. Был переведен в РКБ для определения дальнейшей тактики лечения.

При поступлении состояние тяжелое за счет дыхательной недостаточности (ЧДД 22 в мин.), гипотонии (АД 95/80), тахикардии (пульс 115). Объективно отмечалась желтушность кожных покровов, иктеричность склер, симметричные отеки на нижних конечностях до уровня колен, пастозность левой руки. При аускультации легких дыхание жесткое, хрипы в правой половине грудной клетки. Тоны сердца ритмичные, приглушены, грубый шум во всех точках. Живот при пальпации безболезненный, визуально не увеличен, размеры печени по Курлову 18–12–9 см.

По данным ЭКГ, в динамике отмечались разнообразные нарушения ритма и проводимости – синусовая тахикардия с частотой до 120 уд./мин., полиморфная желудочковая экстрасистолия, в том числе парная, эпизоды желудочковой тахикардии, замедление АВ проводимости (PQ 210 мс), фибрилляция предсердий.

По результатам проведенной эхокардиографии было выявлено диффузное снижение сократимости ЛЖ со снижением фракции выброса до 44%, дилатация всех камер сердца (КДР 7,4 см. КСР 5,4 см. ТЗСЛЖ 1,25 см. ТМЖП 1,3 см. ЛП 4,5 см). На предсердной поверхности передней створки митрального клапана визуализировалась вегетация размером 1,4×0,6×0,6 см с отрывом хорды передней створки митрального клапана. Митральная недостаточность достигала 4-й степени. Признаки некомпактного миокарда ЛЖ преимущественно были выражены на уровне апикального и медиального, переднебоковых сегментов и передних сегментов ЛЖ (толщина миокарда на этом уровне достигала 1,9 см). Выявлены эктопические хорды в полости ЛЖ. Легочная гипертензия достигала цифр 44 мм рт.ст. с дальнейшим повышением в динамике до 59 мм рт.ст. Отмечалась трикуспидальная регургитация второй-третьей степени.

Проводилась дифференциальная диагностика рецидивирующей ТЭЛА у пациента, принимающего постоянно варфарин. Находкой при проведении ЭХОКС явилось наличие губчатой кардиомиопатии и отрыва хорды передней створки митрального клапана.

По данным РКТ легких выявлены признаки тромбоэмболии легочных артерий справа, инфаркт-пневмонии верхней и нижней доли правого легкого. Был верифицирован источник ТЭЛА.

По данным УЗИ вен нижних и верхних конечностей в просвете правой ПБВ в верхней половине бедра выявлены обтурирующие тромботические массы умеренной эхоплотности. В просвете межмышечных вен на левой голени выявлены обтурирующие тромботические массы. В просвете плечевой (не на всем протяжении), подмышечной, подключичной, головной (на плече и до уровня впадения в подключичную вену) вен – обту-

рирующие тромботические массы неоднородной эхоплотности.

По доплерометрии портальных сосудов VP:7 мм, V. Lienalis 4 мм. Есть признаки тромбоза и коллатерального кровотока. В портальной вене в области ворот печени визуализируются тромботические массы с пристеночным очень замедленным кровотоком. Кровоток в селезеночной вене несколько замедлен.

С учетом данных ЭХО-КГ и РКТ легких проведена ревизия диагноза: Рецидивирующая ТЭЛА. Губчатая кардиомиопатия с отрывом хорды и развитием митральной недостаточности 4-й ст. ХСН 2Б, ФК 3. Стеатогепатит смешанного генеза (ХСН + токсический + ожирение) с синдромом холестаза и печеночно-клеточной недостаточности. Тромбоз глубоких вен обеих нижних конечностей и левой руки, портальной вены.

Терапия в стационаре в декабре 2014 года: гепарин, оmez, каптоприл, верошпирон, фуросемид, метопролол, переливание плазмы №6.

Диагноз в дальнейшем был подтвержден при аутопсии – пациент скончался в результате выраженной сердечно-легочной недостаточности, связанной с нарушением ритма сердца: желудочковой тахикардией и тромбоэмболией с продолженным тромбозом справа, развившемся на фоне губчатой кардиомиопатии.

На фоне проводимой терапии отмечалось исчезновение проявлений застоя по большому кругу кровообращения, снижения ФК СН до IIa, уровень лейкоцитов крови достиг нормы; анемия, гипотензии и тахикардия, гипербилирубинемия, цитолиз, повышенная СОЭ в динамике сохранялись. Однако в целом на фоне проводимой интенсивной терапии состояние прогрессивно ухудшалось.

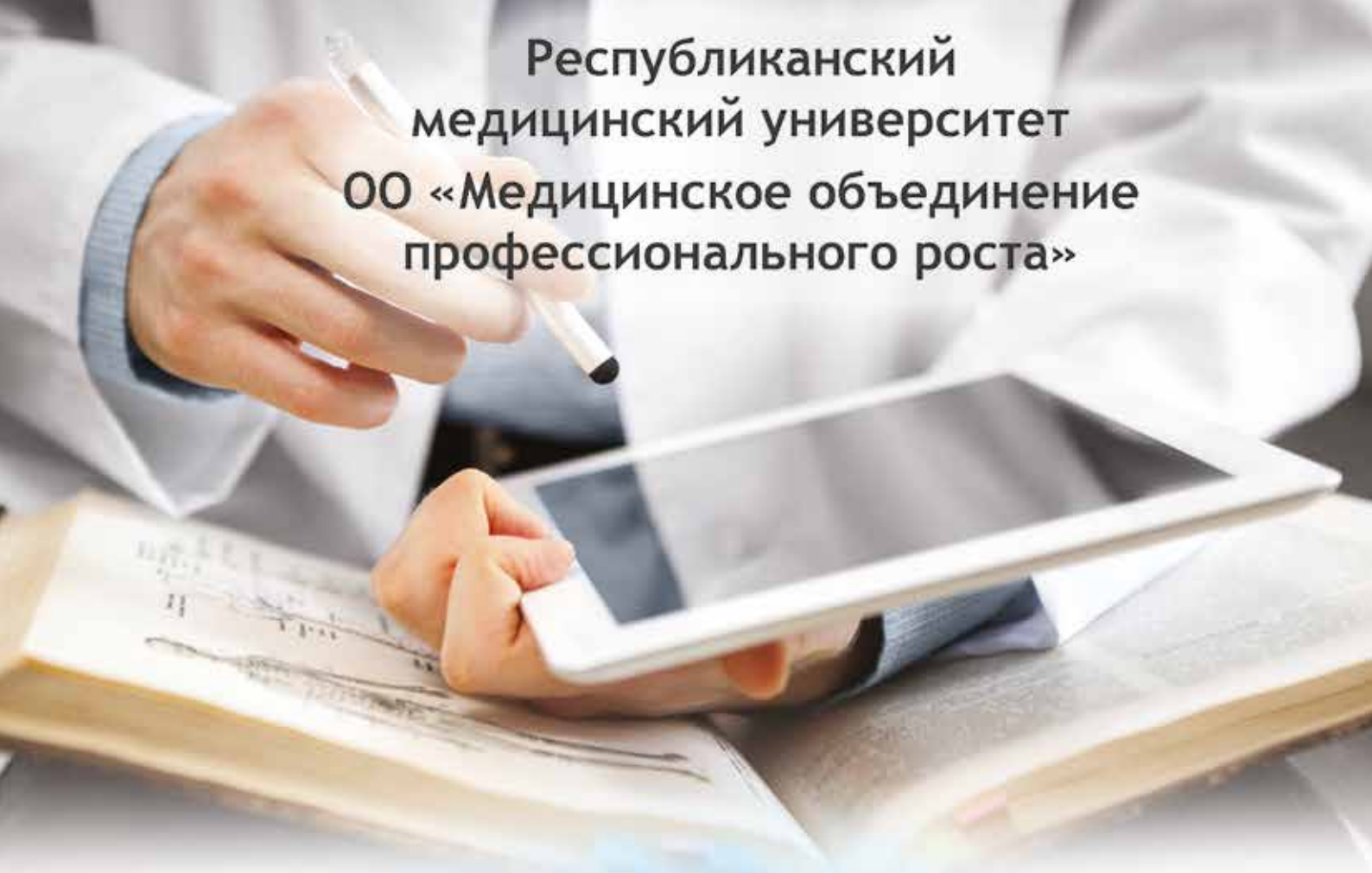
Обсуждение

Известно, что одной из клинических масок кардиомиопатии

является ишемическая болезнь сердца с острым коронарным синдромом. Рецидивирующая ТЭЛА возникла, вероятно, в результате тромбообразования в трабекулах некомпактного слоя миокарда. Известно, что в некоторых случаях глубокие трабекулы соединяются не только с полостью ЛЖ, но и с венечными артериями [13]. Картина образовавшихся тромбов в межтрабекулярных лакунах расценивалась раньше в ряде случаев как признаки миокардита Абрамова-Фидлера с тромбами на фоне снижения сократительной способности миокарда. Доказано отсутствие воспалительных маркеров при синдроме изолированного некомпактного ЛЖ, что сняло вопрос о воспалительной природе заболевания [14]. Губчатая кардиомиопатия у данного пациента дебютировала проявлением инфаркта миокарда, возникновением рецидивирующей тромбоэмболии легочной артерии. На основании данных КАГ (коронарные артерии без значимых стенозов) и заключения патологоанатома (фокальные участки ишемического некроза, интерстициального фиброза; межклеточный отек некомпактных волокон) диагноз губчатая кардиомиопатия был подтвержден.

Представленное наблюдение показательное, по мнению авторов, в следующих аспектах: во-первых, в связи с высокой точностью верификации диагноза (результаты инструментальных исследований и аутопсии пациента с характерной клинической триадой: застойная сердечная недостаточность, аритмии, тромбоэмболии); во-вторых, в связи с тем, что данное заболевание, как и в этом случае, часто скрывается под «маской» других, оставаясь нераспознанным вплоть до возникновения жизнеугрожающих состояний. ■

Список литературы находится в редакции



Республиканский
медицинский университет
ОО «Медицинское объединение
профессионального роста»

**Дистанционное обучение
врачей в Казахстане на сайте**

www.med-obuch.kz

**ВАМ НЕОБХОДИМО
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

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

Современная рациональная комбинированная терапия в лечении пациентов с артериальной гипертензией



Максимов М.Л.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Важной задачей современного кардиолога и терапевта является обеспечение эффективной и безопасной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, следуя современным стандартам и рекомендациям, а также учитывая индивидуальные особенности пациента и персонализированный подход. Наличие у больного нескольких заболеваний, комплексность их патогенеза, а также недостаточная эффективность и безопасность монотерапии заставляют врача применять комбинации лекарственных средств (ЛС). Однако именно при проведении комбинированной фармакотерапии ее эффективность и безопасность зависят от возможности возникновения межлекарственного взаимодействия.

По данным эпидемиологических исследований, распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения в развитых странах мира колеблется от 20 до 40% и увеличивается с возрастом [1]. Повышенное АД обнаруживается более чем у 50% мужчин и женщин старше 60 лет [2]. Актуальность проблемы поддерживается возрастающими процессами урбанизации общества, создающими предпосылки для возникновения факторов риска (ФР), таких как стресс, гиподинамия, ожирение, вредные привычки и нарушенная экология. Повышенное АД является одним из главных ФР развития мозгового инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС) и других сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического происхождения, с которыми связано более 50% всех случаев смерти [3].

Клиническая практика и результаты многих мультицентровых исследований показали [4–6], что применение монотерапии в лечении АГ редко приводит к целевым уровням АД, увеличивает риск развития нежелательных явлений и снижает приверженность пациента к лечению. Применение препаратов в рациональном комбинированном режиме требует соответствия целому ряду обязательных условий: безопасность и эффективность компонентов; вклад каждого из компонентов в ожидаемый результат; разный, но взаимодополняющий механизм действия компонентов; лучший результат по сравнению с каждым из компонентов; сбалансированность компонентов по биодоступности и продолжительности действия; усиление органопротек-

тивных свойств; воздействие на универсальные (наиболее частые) механизмы повышения АД; уменьшение количества нежелательных явлений и улучшение переносимости [7–9].

Согласно современным национальным рекомендациям [10], рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) [11], тактика лечения эссенциальной АГ зависит от уровня АД и степени риска кардиоваскулярных осложнений. **Основной целью лечения является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них.** Основными задачами являются нормализация уровня АД с целью предупреждения осложнений при отсутствии или мини-



мальном уровне нежелательных лекарственных реакций (НЛР), коррекция всех модифицируемых ФР (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение), предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний – ИБС, сахарный диабет (СД) и т.д. [10, 11].

При лечении больных АГ величина АД должна быть менее 140/90 мм рт.ст., что является его целевым уровнем. При хорошей переносимости назначенной терапии целесообразно снижение АД до более низких значений. У пациентов с высоким и очень высоким риском ССО необходимо снизить АД до 140/90 мм рт.ст. и менее в течение 4 нед. В дальнейшем, при условии хорошей переносимости, рекомендуется снижение АД до 130/80 мм рт.ст. и менее. У больных ИБС уровень АД необходимо снижать до целевого значения 130/85 мм рт.ст. У больных СД и/или с заболеванием почек целевой уровень АД должен составлять менее 130/85 мм рт.ст. [10].

Разумеется, лечение АГ следует начинать с изменения образа жизни: снижение избыточной массы тела, ограничение потребления

поваренной соли и спиртных напитков, увеличение физической активности и др. Ограничение потребления поваренной соли является достаточно эффективным способом снизить АД. Было отмечено, что ограничение потребления поваренной соли усиливает антигипертензивное действие многих антигипертензивных препаратов, в т.ч. блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов и β -адреноблокаторов.

Одним из важнейших условий обеспечения адекватного контроля АД и повышения приверженности пациентов к лечению является оптимальный выбор антигипертензивного средства в составе моно- или комбинированной фармакотерапии.

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов [10]:

- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) (каптоприл, эналаприл, периндоприл, лизиноприл, фозиноприл, квинаприл, трандолаприл и др.);
- блокаторы рецепторов AT_1 (БРА) (валсартан, лозартан, телмисартан, кандесартан, ирбесартан и др.);
- блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) (ни-

федипин, амлодипин и др.);

- бета-адреноблокаторы (БАБ) (карведилол, бисопролол, небиволол, метопролола тартрат, метопролола сулцинат, атенолол и др.);
- тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гидрохлоротиазид (ГХТЗ), индапамид).

В качестве дополнительных классов антигипертензивных препаратов для комбинированной терапии могут использоваться α -адреноблокаторы (празозин, доксазозин), агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин), прямой ингибитор ренина (алискирен).

Согласно настоящим национальным рекомендациям [10], выбор антигипертензивного препарата должен быть связан с особенностями его действия, принадлежностью к определенному классу, т.к. в настоящее время результаты клинических исследований, проведенных по правилам доказательной медицины, позволили установить ситуации преимущественного классового выбора препаратов. При выборе антигипертензивного препарата необходимо в первую очередь оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества ЛС в определенной клинической ситуации (табл. 1).

Таблица 1. Преимущественные показания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов (ВНОК, 2010)

иАПФ	БРА	БАБ	БМКК (дигидропиридиновые)
ХСН	ХСН	ИБС	ИСАГ
ИБС	ИБС	Перенесенный ИМ	Пожилые
Диабетическая нефропатия	Диабетическая нефропатия	ХСН	ИБС
Недиабетическая нефропатия	Недиабетическая нефропатия	Тахикардии	ГЛЖ
Протеинурия/МАУ	Протеинурия/МАУ	Глаукома	Атеросклероз сонных и коронарных артерий
ГЛЖ	ГЛЖ	Беременность	Беременность
Мерцательная аритмия	Мерцательная аритмия	Диуретики тиазидные	Верапамил/дилтиазем
СД	СД	ИСАГ	Атеросклероз сонных артерий
МС	МС	Пожилые	ИБС
Дисфункция ЛЖ	Дисфункция ЛЖ	ХСН	Суправентрикулярные тахикардии
Атеросклероз сонных артерий	Пожилые		
	Кашель при приеме иАПФ		

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, МС – метаболический синдром, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия, МАУ – микроальбуминурия, ИМ – инфаркт миокарда

На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются:

- наличие у больного ФР;
- поражение органов-мишеней;
- сопутствующие клинические состояния, поражения почек, МС, СД;
- сопутствующие заболевания, при которых необходимы назначение или ограничение применения антигипертензивных препаратов различных классов;
- предыдущие индивидуальные реакции больного на препараты различных классов;
- вероятность взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим поводам;
- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

Начинать лечение необходимо с применения одного ЛС в минимальной суточной дозе (эта рекомендация не касается больных с тяжелой АГ или лиц, у которых предшествующая терапия была неэффективной). Применение новых препаратов следует начинать с использования низких доз, целью каждого очередного этапа лечения должно быть снижение уровня АД на 10–15% [10]. Если АД не снижается до желаемого уровня, дальнейшее лечение осуществляется путем постепенного – шаг за шагом – увеличения доз или присоединения новых ЛС. Неэффективные ЛС (не вызывающие снижения АД на 10–15 мм рт.ст.) и препараты, вызывающие НЛР, следует заменить [12].

Единых рекомендаций относительно того, с каких именно средств следует начинать лечение больного, не существует. Выбор ЛС зависит от возраста, пола и наличия сопутствующих заболеваний.

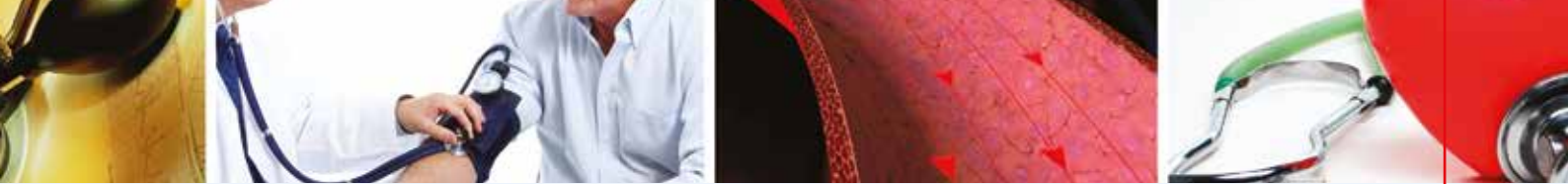
В настоящее время в лечении большинства пациентов с АГ применяются препараты, изменяющие активность РААС. Это иАПФ, БАБ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). БРА – один из современных и наиболее динамично развивающихся классов антигипер-

тензивных препаратов. БРА подавляют реализацию эффекта ангиотензина II через AT_1 -рецепторы. Установлено, что гиперсекреция ангиотензина II ведет не только к развитию АГ, но и повреждению органов-мишеней, являясь одним из основных факторов прогрессирования АГ и ее осложнений, ремоделирования сердца и сосудов. Блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов совсем не случайно отнесены к категории основных антигипертензивных средств. Многочисленные контролируемые исследования, такие как *LIFE*, *VALUE*, *MARVAL*, *PRIME*, *IDNT*, *DETAIL* [13] показали, что AT_1 -блокаторы являются эффективными и безопасными антигипертензивными препаратами. Особенно эффективными блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов оказались в плане предупреждения развития мозгового инсульта. Для профилактики инсульта у больных АГ AT_1 -блокаторы могут использоваться как вместо диуретиков или антагонистов кальция, так и вместе с ними. БРА, как и иАПФ, способны также предотвращать развитие СД 2-го типа, снижая риск его возникновения на 20–25% [14]. Поэтому можно предполагать, что блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов следует использовать для лечения АГ в первую очередь у больных с высоким риском развития инсульта или СД. Превосходная переносимость – несомненное достоинство AT_1 -блокаторов при длительной антигипертензивной терапии. Применение блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов позволяет улучшить приверженность больных к длительной терапии, поскольку БРА значительно реже, чем другие антигипертензивные препараты, приходится отменять из-за развития побочных эффектов. В отличие от тиазидных диуретиков, БАБ и иАПФ антигипертензивная эффективность блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов не зависит от возраста, пола или расы больных [15].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет центральную роль как в возник-

новении АГ, так и в реализации патофизиологических процессов, которые в конечном итоге приводят к серьезным сердечно-сосудистым осложнениям, таким как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, сосудистое ремоделирование, нефропатия, застойная сердечная недостаточность и развитие атеросклеротических процессов. иАПФ были первой группой препаратов, действующих непосредственно на РААС, которые широко внедрены в клиническую практику. Длительный период их применения, многочисленные клинические исследования, большой опыт практических врачей по их использованию привели к тому, что в настоящее время в России данные препараты используются чаще других антигипертензивных средств. иАПФ в средних дозах снижают САД несколько в меньшей степени, чем диуретики и антагонисты кальция. Выбор конкретного иАПФ для длительной терапии больных с АГ имеет важное клиническое значение, поскольку эти препараты назначают, по существу, пожизненно. Из иАПФ с доказанной эффективностью наиболее перспективными представляются периндоприл и рамиприл [16, 17].

Клиническая практика и результаты многих мультицентровых исследований показали, что **применение монотерапии в лечении АГ редко приводит к целевым уровням АД**, увеличивает риск развития нежелательных явлений и снижает приверженность пациента к лечению. Важнейшими условиями повышения приверженности пациентов к лечению являются понимание ими целей, задач, современных методов и принципов лечения, а также правильный выбор варианта антигипертензивного лечения врачом. Тактика использования комбинированной терапии с подбором препаратов разного механизма действия уже в начале лечения дает значительно больше шансов на успешный контроль АД. Низкодозовая комбинированная рациональная гипотензивная терапия может быть мерой первого выбора, особенно у пациентов с высоким риском развития



сердечно-сосудистых осложнений, к достоинствам которой можно отнести: простой и удобный режим приема для пациента; облегчение титрации; простота прописывания препарата; повышение приверженности пациентов; уменьшение нежелательных явлений за счет снижения доз применяемых компонентов; уменьшение риска использования нерациональных комбинаций; уверенность в оптимальном и безопасном дозовом режиме; уменьшение цены [17–21].

Следует отметить, что в последних и американских, и европейских рекомендациях подчеркивается необходимость избегать по возможности тактики частой смены лекарств и их дозировок у пациентов. В настоящее время становится очевидным, что эффективность монотерапии препаратами всех основных групп невысокая и сопоставимая: через год лечения даже при почти идеальной приверженности лечению эффект монотерапии не превышает 50% против почти 30% при плацебо. Тактика «последовательной монотерапии» в реальности может потребовать 4–5 смен терапии, каждая из которых может осложниться развитием побочных эффектов. Такая тактика занимает много времени, лишает врача и пациента уверенности в успехе, что в конечном итоге оказывает негативное психологическое воздействие на пациента и ведет к низкой приверженности лечению АГ. Именно недооценка роли комбинированной терапии является одной из частых причин неудовлетворительного контроля АД [17–21].

Комбинированная антигипертензивная терапия имеет много преимуществ:

- усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД;
- уменьшение частоты возникновения побочных эффектов

как за счет меньших доз, комбинируемых антигипертензивных препаратов, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов;

- обеспечение наиболее эффективной органопroteкции и уменьшение риска развития и числа сердечно-сосудистых осложнений.

Многочисленные рандомизированные клинические исследования и опыт реальной клинической практики показали все плюсы комбинированной терапии, которые могут быть суммированы следующим образом [22, 23]:

- одновременное использование препаратов двух различных фармакологических групп более активно снижает АД за счет того, что происходит воздействие на различные патогенетические механизмы гипертонии;
- совместное применение более низких доз двух препаратов, действующих на различные регуляторные системы, позволит лучше контролировать АД, учитывая неоднородность реакции больных гипертонической болезнью на антигипертензивные средства;
- назначение второго препарата может ослаблять или уравновешивать запуск механизмов противодействия понижению АД, возникающих при назначении одного препарата;
- устойчивое понижение АД может быть достигнуто меньшими дозами двух препаратов (чем при проведении монотерапии);
- меньшие дозы позволяют избежать дозозависимых побочных эффектов, вероятность которых более высока при большей дозе того или иного препарата (при проведении монотерапии);
- применение двух препаратов может в большей степени предотвращать поражение органов-мишеней (сердце, почки), обусловленное АГ;

- назначение второго препарата может в определенной мере уменьшать (и даже полностью ликвидировать) нежелательные эффекты, обусловленные первым (пусть даже и вполне эффективным) препаратом;
- назначение второго препарата (в частности, мочегонного) позволяет получить быстрый антигипертензивный эффект комбинации лекарств, т.к. большинство антигипертензивных препаратов (иАПФ, БКК, БРА, а отчасти и БАБ) проявляют в полной мере свое действие лишь на 2–3-й нед. приема (и даже позже).

Комбинации двух антигипертензивных препаратов делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов [24].

К ним относятся [10]:

- иАПФ + диуретик;
- БРА + диуретик;
- иАПФ + дигидропиридиновый БМКК;
- БРА + дигидропиридиновый БМКК;
- д и г и д р о п и р и д и н о в ы й БМКК + БАБ;
- д и г и д р о п и р и д и н о в ы й БМКК + диуретик;
- БАБ + диуретик;
- БАБ + α -адреноблокатор.

Вопрос комбинирования трех и более препаратов еще недостаточно изучен, поскольку нет результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, изучавших тройную комбинацию антигипертензивных препаратов. Таким образом, антигипертензивные препараты в данных комбинациях объединены вместе на теоретической основе. Однако у многих пациентов, в т.ч. у больных с рефрактерной АГ, только с помощью трех- и более компонентной антигипертензивной терапии можно достичь целевого уровня АД [25]. К рекомендуемым комбинациям трех антигипертензивных препаратов относятся:

- иАПФ + дигидропиридиновый БМКК + БАБ;
- БРА + дигидропиридиновый БМКК + БАБ;
- иАПФ + БМКК + диуретик;
- БРА + БМКК + диуретик;
- иАПФ + диуретик + БАБ;
- БРА + диуретик + БАБ;
- д и г и д р о п и р и д и н о в ы й БМКК + диуретик + БАБ.

Поскольку комбинированная терапия стала одним из основных направлений в лечении больных с АГ, широкое распространение получили фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, содержащие в одной таблетке два лекарственных средства, что улучшает психологический настрой больного на лечение и дает возможность снизить риск осложнений и побочных эффектов. Оптимальное сочетание компонентов подразумевает отсутствие нежелательной гипотонии, которая может привести к повышению сердечно-сосудистого риска. Рациональный подбор компонентов по фармакокинетическому профилю создает предпосылки для однократного использования препаратов, которые в режиме монотерапии требуют двух- или трехкратного применения.

К преимуществам фиксированных (официальных) комбинаций можно отнести:

- потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов;
- простоту назначения и процесса титрования дозы;
- уменьшение частоты побочных эффектов (низкая доза, взаимная нейтрализация НЛР);
- увеличение приверженности пациентов к лечению;
- уменьшение стоимости лечения.

В настоящее время существует достаточно много официальных комбинированных препаратов: Капозид (каптоприл + ГХТЗ), Коренитек (эналаприл + ГХТЗ), Нолипрел (периндоприл + индапамид), Аккузид (квинаприл + ГХТЗ), Ко-

диован (валсартан + ГХТЗ), Гизаар (лозартан + ГХТЗ), Эксфорж (валсартан + амлодипин), Экватор (лизиноприл + амлодипин), Логимакс (метопролол + фелодипин), Тарка (верапамил + трандолаприл) и др. Наиболее часто назначаемой из всех нефиксированных и фиксированных комбинаций ЛС является комбинация иАПФ с тиазидным диуретиком или БРА с тиазидным диуретиком. Высокая эффективность и безопасность данной комбинации при лечении АГ отмечена в рекомендациях ВОЗ, ВНОК, ЕОГ – ЕОК и JNS 7. Действие блокаторов АТ-рецепторов типа 1 специфично, поскольку они в отличие от иАПФ не влияют на активность других нейрогуморальных систем, в частности брадикинина, с которыми связывают характерные побочные эффекты (сухой кашель и ангионевротический отек). Эффект «ускользания» фармакологической блокады РААС от действия иАПФ объясняется синтезом ангиотензина II в некоторых органах и тканях с помощью других ферментов без участия АПФ.

В настоящее время считается, что хроническая стимуляция РААС ведет к активации факторов роста и фиброза на тканевом уровне, что определяет развитие патологических процессов в органах-мишенях, поэтому возможность блокады тканевого звена РААС представляется перспективной для достижения органопротективного эффекта антигипертензивной терапии. В ряде исследований не было выявлено прямой зависимости рено- и кардиопротективного эффекта антигипертензивной терапии от степени снижения АД, что свидетельствует о важности негемодинамических эффектов блокады РААС. При совместном применении тиазидные диуретики не только усиливают, но и удлиняют антигипертензивное действие БРА. Доказано, что совместное применение БРА и мочегонных препаратов приводит к заметному снижению АД у пациентов как с высокой, так и с низкой активностью ренина, и

ответ на данную комбинированную терапию составляет около 80% и выше.

Также примером благоприятной комбинации является сочетание БМКК с иАПФ, что приводит к уменьшению выраженности отеков, ассоциированных с применением дигидропиридинов. Кроме того, комбинация недигидропиридинового БМКК с иАПФ может потенциально усиливать положительный эффект последнего в отношении эластических свойств сосудов.

К комбинациям нерациональным, при которых не происходит потенцирования антигипертензивного эффекта препаратов и/или усиливаются побочные эффекты при их совместном применении, относятся сочетания БАБ и препаратов центрального действия, БАБ и БМКК недигидропиридинового ряда и БАБ с иАПФ, БРА, агонистами имидазолиновых рецепторов. Комбинация иАПФ и БРА в настоящее время считается запрещенной.

Заключение

Важнейшими условиями повышения приверженности пациентов к лечению являются понимание ими целей, задач, современных методов и принципов лечения, а также правильный выбор варианта антигипертензивного лечения врачом. Тактика использования комбинированной терапии с подбором препаратов разного механизма действия уже в начале лечения дает значительно больше шансов на успешный контроль АД и риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Преимущества комбинированной терапии заключаются в потенцировании антигипертензивного эффекта и уменьшении числа побочных эффектов и присущи лишь так называемым рациональным комбинациям гипотензивных препаратов. Для адекватного лечения АГ целесообразно использовать комбинированную терапию, начиная с низких доз препаратов. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», №6, 2014 г., стр. 423–427.



Индапамид в лечении артериальной гипертензии – взгляд с позиций доказательной медицины



Соколова Л.Ю.

Кафедра семейной медицины Института последипломного образования КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Из всех классов препаратов, используемых в настоящее время при длительном лечении артериальной гипертонии (АГ), диуретики являются одними из самых «старых». Начало их использования в практике врача относится к концу 50-х годов прошлого века. За столь долгий период отношение к данной группе препаратов было неоднозначным – из-за неоптимального профиля безопасности и недостаточной эффективности первых диуретиков, используемых преимущественно в виде монотерапии, а также внедрения большого количества новых антигипертензивных препаратов других классов. В последние два десятилетия терапия, основанная на использовании диуретиков, прочно вошла в практику лечения артериальной гипертензии. Одной из важнейших причин этого следует признать появление более современных тиазидоподобных диуретиков, таких как индапамид.

По своему механизму действия различные классы диуретиков значительно отличаются и не все могут быть применимы для лечения больных АГ. В настоящее время в Европейских и Американских протоколах по ведению АГ рекомендуется использовать тиазидные и тиазидоподобные диуретики в режимах монотерапии или в комбинации. Это связано с тем, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики, в отличие от петлевых, обладают более умеренным диуретическим и натрийуретическим эффектом, усиление диуретического эффекта при увеличении их дозы происходит в очень ограниченном диапазоне (для гидрохлортиазида – 25–100 мг). С другой стороны, у тиазидоподобных диуретиков, таких как индапамид,

отмечается собственная вазодилатирующая способность. Тиазидоподобные диуретики также выгодно отличаются от тиазидовых диуретиков первого поколения тем, что они способны оказывать значительное натрий- и диуретическое действие при любой степени почечной недостаточности.

Как известно, современный антигипертензивный лекарственный препарат должен сочетать в себе, с одной стороны, высокую эффективность по достижению контроля АД в течение суток, а с другой, назначаться только один раз в день (для повышения приверженности больных к лечению АГ). Кроме того, в Европейских кардиологических рекомендациях 2013 г. подчеркивается приоритетность применения при артери-

альной гипертензии меньших доз препаратов для достижения необходимого уровня АД с целью обеспечения безопасности терапии.

Отвечают ли современные диуретики данным требованиям?

В ряде исследований при оценке эффективности тиазидных и тиазидоподобных диуретиков было установлено, что их антигипертензивный эффект напрямую зависит от применяемой дозы. Так, при дозе гипотиазида 50–100 мг/сут. гипотензивный эффект отмечается у 80–90% больных, при дозе 25 мг – у 60–75%, а при дозе 12,5 мг/сут. – только у 50–60% больных. Увеличение дозы гипотиазида сопровождается увеличением натрийуреза и более существенным

снижением АД [1]. Механизм действия тиазидных диуретиков заключается в блокаде реабсорбции хлорида натрия клетками дистального извитого канальца, что приводит к уменьшению объема циркулирующей крови, падению сердечного выброса и снижению АД. Этот механизм снижения АД работает в первые 1–1,5 месяца лечения. В дальнейшем запускается отсроченный гипотензивный механизм за счет снижения общего периферического сопротивления сосудов при уменьшении концентрации натрия и кальция в клетках гладких мышц сосудистой стенки, что и приводит к дилатации сосудов (рис. 1).

Тиазидоподобный диуретик индапамид гораздо меньше влияет на реабсорбцию хлорида натрия, его выраженное гипотензивное действие связано в первую очередь, с влиянием на тонус сосудов: доказано, что индапамид оказывает прямое сосудорасширяющее действие за счет блокады кальциевых каналов и активации калиевых каналов, а также стимуляции синтеза простагландинов E2 и I2 – мощных физиологических вазодилататоров. Гипотензивный эффект индапамида лишь частично – на 10%, обусловлен уровнем натрийуреза, в 90% он обусловлен сосудорасширяющим действием [2]. Как и у тиазидовых диуретиков, у индапамида выражен дозозависимый эффект.

В исследованиях, проведенных на здоровых добровольцах, в ответ на разовый прием индапамида в дозе 2,5 мг в форме выпуска с немедленным высвобождением (IR) наблюдалось существенное увеличение натрийуреза [3], при разовом приеме более низких доз в форме IR (0,5 и 1,0 мг) такого эффекта не наблюдалось [4]. В то же время, длительный прием 2,5 мг индапамида IR однократно в сутки пациентами с АГ не оказывал существенного влияния на обмен натрия [5]. Таким образом, суточный объем мочи существенно не изменяется при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг/сут., диурез увели-



Рисунок 1. Двойной механизм действия тиазидных диуретиков

Таблица 1. Сравнительная характеристика влияния индапамида 1,5 мг, амлодипина, кандесартана на АД

Препарат, мг/сут.	Снижение пульсового АД, мм рт. ст.		Снижение ДАД, мм рт.ст.
	АГ	ИСАГ	ИСАГ
Индапамид 1,5	9,3	17,4	0,5
Амлодипин 5	7,3	13,3	3
Кандесартан 8	–	13,7	2,6

чивается до 20% при назначении препарата в дозе 5 мг/сут., вазодилатирующий эффект остается без изменений. Следовательно, по основному механизму действия индапамид является периферическим вазодилататором, который при назначении в высоких дозах способен оказывать диуретическое действие.

Попытки выявить лучший диуретик для лечения АГ предпринимались неоднократно. В 1984 г. J.H. Kreeft и соавт. сопоставили эффективность и переносимость индапамида (2,5 мг/сут.) и гидрохлортиазида (50 мг/сут.) у больных эссенциальной АГ. После рандомизации пациенты в течение 3 месяцев получали гидрохлортиазид или индапамид. Оба препарата обеспечили сопоставимое снижение систолического и диастолического АД, однако на фоне применения 50 мг гипотиазида чаще отмечались электролитные нарушения.

Антигипертензивная эффективность индапамида сравнива-

лась с эффективностью и других антигипертензивных средств, например, с амлодипином, гидрохлортиазидом, эналаприлом, кандесартаном и т.д.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании X-CELLENT (2004), включившем 1758 пациентов в возрасте от 40 до 80 лет с систолиадиастолической или изолированной систолической АГ (ИСАГ), сравнивалась антигипертензивная эффективность индапамида SR 1,5 мг/сут., антагониста рецепторов ангиотензина II (АРА) кандесартана 8 мг/сут. и антагониста кальция амлодипина 5 мг/сут. [6]. Терапия индапамидом SR по сравнению с амлодипином сопровождалась более выраженным снижением пульсового АД (на 9,3 и 7,3 мм рт.ст. соответственно, $p < 0,1$). У больных с ИСАГ ($n=388$) в группе лечения индапамидом SR по сравнению с амлодипином и кандесартаном также наблюдалось более выраженное снижение пульсового АД (на 17,4; 13,3 и 13,7 мм рт.ст. соответствен-



но) вследствие меньшего влияния на уровень диастолического АД (табл. 1).

В исследовании J.P. Emeriau (2001) на 605 пожилых пациентах, имеющих систолическую гипертензию, была доказана антигипертензивная эквивалентность индапамида SR 1,5 мг/сут. и амлодипина в дозе 5 мг/сут., антигипертензивный эффект обоих препаратов превосходил эффективность 25 мг гидрохлортиазида (рис. 2). При этом индапамид SR 1,5 мг превосходил амлодипин по безопасности за счет меньшего числа случаев развития отеков лодыжек [7].

За последние 30 лет проведено более 10 крупных исследований с применением диуретиков, где изучалась роль диуретиков в снижении сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Индапамид входил в состав комбинированной антигипертензивной терапии в трех крупных РКИ, оценивающих жесткие конечные точки.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PATS (1998) (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study, n=5665, в анамнезе – инсульт или транзиторная ишемическая атака, средний возраст 60 лет, продолжительность наблюдения 3 года) снижение АД на 5/2 мм рт.ст. на фоне терапии индапамидом в дозе 2,5 мг/сут. сопровождалось снижением риска повторного фатального и нефатального инсульта на 29% (ОР 0,71; p<0,001). Результаты исследования PATS послужили основанием для установления в рекомендациях показания к применению тиазидных диуретиков для вторичной профилактики инсультов.

В исследование PROGRESS вошло 2916 больных с АГ и 3189 лиц с нормотензией, имеющих в анамнезе инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). В общей сложности 58% пациентов, находившихся на активной терапии, получали комбинацию ИАПФ периндоприла

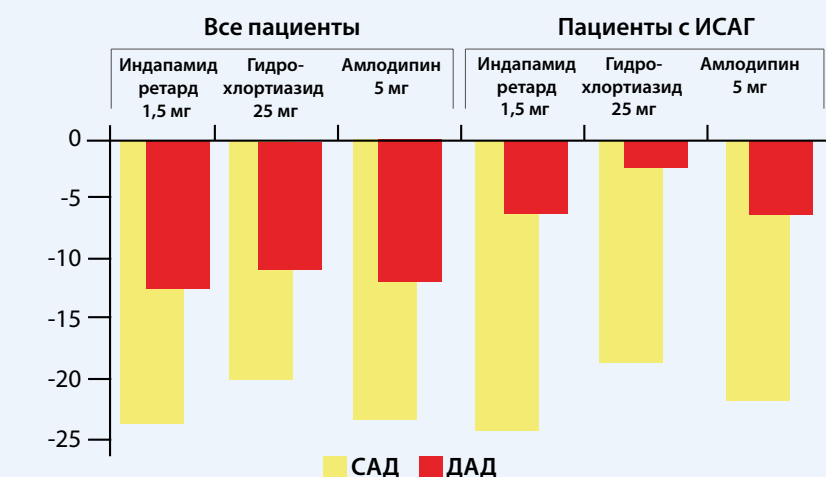


Рисунок 2. Сравнение степени снижения САД и ДАД на фоне лечения индапамидом 1,5 мг, амлодипином и гидрохлортиазидом

Таблица 2. Результаты РКИ PROGRESS (2001)

Подгруппа	Δ АД группами, мм рт.ст.	Снижение ОР повторного инсульта
В целом	9,0/4,0	28% (от 17 до 38%)
Больные с АГ	9,5/3,9	32% (от 17 до 44%)
Больные без АГ	8,8/4,2	27% (от 8 до 42%)
Монотерапия периндоприлом (4 мг/сут.)	4,9/2,8	5% (от -19 до 23%)
Комбинация периндоприла и индапамида	12,3/5,0	43% (от 30 до 54%)

с индапамидом. Гипотензивная терапия, включающая ИАПФ (все пациенты) и индапамид (58% пациентов), снижала АД в среднем на 9/4 мм рт.ст. и более чем на четверть уменьшала риск повторного инсульта. Помимо уменьшения риска инсульта, гипотензивная терапия снижала общий риск тяжелых сосудистых исходов на 26%, в том числе нефатального инфаркта миокарда – на 38%. Результаты исследования PROGRESS обычно трактуют как доказательство церебропротективной эффективности ИАПФ периндоприла. Однако при его назначении в качестве монотерапии не отмечалось достаточного снижения АД и достоверного снижения риска развития повторного инсульта. Но когда к периндоприлу добавляли индапамид, эта комбинация вызывала

значительное снижение риска повторного нарушения мозгового кровообращения на 43% [8]. Этот факт дал основание утверждать, что именно индапамид оказал столь существенное влияние на снижение риска инсульта.

Органопротективные эффекты антигипертензивной терапии диуретиками

Как известно, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является неблагоприятным маркером развития АГ и коррелирует с сердечно-сосудистой смертностью.

В мультицентровом РКИ LIFE на 411 пациентах терапевтическая эффективность индапамида 1,5 мг/сутки сравнивалась с эналаприлом 20 мг/сутки у пациентов с эссенциальной гипертензией и ГЛЖ. Гипотензивный эффект



у обоих препаратов достоверно не отличался. В среднем снижение АД в обеих группах составило 25/13 мм рт.ст. При этом у пациентов, получавших индапамид SR, индекс массы миокарда ЛЖ снизился на 5,8% от исходного, установлено достоверно более выраженное регрессирование ГЛЖ на фоне лечения индапамидом SR (1,5 мг/сут.) по сравнению с эналаприлом (20 мг/сут.) (-6,5 г/м²; p=0,013; -4,3 г/м² при приведении к исходным значениям; p=0,049) [9]. При этом оказалось, что эналаприл способствовал уменьшению толщины только задней стенки ЛЖ, в то время как индапамид уменьшал внутренний диаметр ЛЖ, а также толщину задней стенки и межжелудочковой перегородки. Такое влияние индапамида на морфологию ЛЖ определяет его высокую эффективность вне зависимости от геометрического типа ГЛЖ (концентрическая или эксцентрическая).

В исследовании W. Vocker, в котором изучалось влияние высоких и низких доз индапамида на миокард, было установлено, что только низкие дозы индапамида уменьшают массу миокарда левого желудочка, подавляют активность альдостерона в плазме и активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в плазме и миокарде. На фоне приема высоких доз индапамида отмечена активация РААС и отсутствие эффекта уменьшения ГЛЖ [10].

Другой независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений – микроальбуминурия (МАУ), являющаяся ранним маркером нарушения функции почек.

В рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании NESTOR впервые показана способность тиазидоподобного диуретика индапамида существенно (на 35%) уменьшать МАУ, оцениваемую по соотношению «альбумин – креатинин» в ночной порции мочи у больных АГ с СД 2-го типа. По антипротеинурическому эффекту индапамид не уступал представителю эталон-

ного нефропротективного класса ИАПФ эналаприлу (ОР 1,08; 95% ДИ 0,89–1,3) [11].

Метаболические эффекты тиазидовых диуретиков

Одним из трех требований к антигипертензивным препаратам, применяемым у больных с высоким коронарным риском и метаболическими нарушениями, является метаболическая нейтральность. По мнению ведущего американского ученого N. Kaplan, положительный гипотензивный эффект препарата не должен конкурировать с проатерогенным и продиабетическим действием, поскольку возрастает риск развития сахарного диабета и эффективность терапии в плане предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений может снижаться. С этой точки зрения изучение метаболических эффектов тиазидовых диуретиков представляется весьма интересным.

Тиазидные диуретики имеют ряд негативных влияний на углеводный, липидный и пуриновый виды обмена. Наибольшее клиническое значение имеет их **диабетогенный эффект** вследствие усиления инсулинорезистентности тканей и развития гипергликемии. Механизмы возможного увеличения вероятности развития СД2 при приеме ТД хорошо известны и объясняются прежде всего снижением концентрации калия в плазме крови и цитоплазме б-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, приводящим к расстройству фазности секреции инсулина и усугублению резистентности к нему перифери-

ческих тканей. Чем больше диуретик выводит калий, тем выше его диабетогенный эффект [12].

При детальном изучении тиазидных диуретиков оказалось, что калийвыводящий эффект тиазидов носит исключительно дозозависимый характер, т. е. максимален при высоких дозах препарата и минимален или отсутствует при низких дозах (табл. 3).

Действительно, многоцентровые исследования показали, что чем меньше доза принимаемого тиазида, тем меньше его влияние на углеводный обмен.

При дозе гипотиазида выше 50 мг/сут. риск СД типа 2 достигал 7% (исследование MRFIT – Multiple Risk Factor Intervention Trial, 1986).

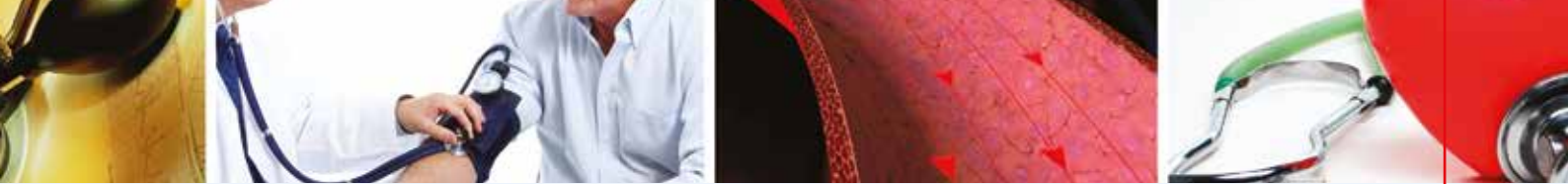
При дозе тиазидного диуретика хлорталидона 25 мг и менее, достоверного увеличения риска СД типа 2 не отмечено (исследования SHEP (1996), TOMHS (1993)). В масштабном популяционном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities, 2000), которое включало более 14 000 лиц без СД, было показано, что прием тиазидных диуретиков в дозе 12,5–25 мг/сут. в течение 6 лет не сопровождается увеличением риска СД типа 2 (ОР=0,91).

Таким образом, многоцентровые контролируемые исследования подтвердили, что опасность развития СД типа 2 при длительном применении малых доз тиазидных диуретиков минимальна.

Влияние тиазидных диуретиков на липидный обмен зависит в большей степени от длительности приема препарата и в меньшей от его дозы. Так, при приеме тиазидов в течение 3–12 мес. уровень холестерина сыворотки крови по-

Таблица 3. Зависимость калийвыводящего эффекта гипотиазида от его дозы

Доза, мг/сут.	Снижение уровня K ⁺ сыворотки крови, ммоль/л
50–100	на 0,5–0,8
25	на 0,3–0,4
12,5	незначительно



вышается на 5–7% (GITS Study, 2000). Считается, что малое влияние тиазидных диуретиков на риск возникновения ишемической болезни сердца связано с нежелательными метаболическими нарушениями, возникающими на фоне их длительного приема.

В то же время другие рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования показали, что длительный прием препаратов (в течение 3–5 лет) практически не влияет на показатели липидного обмена. При этом в исследованиях **НАРРНУ** и **ЕВРНЕ** отмечалась исходная гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина сыворотки крови превышал 6,5 ммоль/л).

Таким образом, нет убедительных данных о том, что тиазидные диуретики нельзя назначать лицам с дислипидемией, если они необходимы для снижения уровня АД.

Гиперурикемия. У 5–15% пациентов, длительно применяющих тиазидные диуретики, повышается уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, что иногда может спровоцировать типичную картину подагры [13]. Происходит это, возможно, из-за конкурентного связывания диуретиками места канальцевой экскреции мочевой кислоты. Кроме того, уменьшение объема циркулирующей жидкости повышает реабсорбцию уратов (**CONVINCE**, 2003). Влияние тиазидов на уровень мочевой кислоты также дозозависимое и выражено незначительно при лечении низкими дозами тиазидов (12,5–25 мг гипотиазида, 12,5 мг хлорталидона).

Гиперкальциемия. Тиазидные диуретики вызывают кальцийзадерживающий эффект, что у женщин в менопаузе и пожилых лиц может дать положительный эффект как профилактика остеопороза. Имеются данные, что длительный прием тиазидных диуретиков снижает частоту переломов у лиц с остеопорозом [12].

В литературе опубликованы результаты нескольких исследований, посвященных изучению метаболических эффектов индапамида [14].

G. Leonetti et al. (1990) показали, что двухлетняя монотерапия индапамидом у больных с АГ не привела к изменению уровня глюкозы как натощак, так и через 2 ч. после применения теста толерантности к глюкозе. Другой автор, A. Narrower (1999), оценивая влияние индапамида на параметры углеводного обмена, выявил: терапия в течение 6 мес. не ухудшает показатели уровней глюкозы, инсулина и мочевой кислоты. По данным Meyer-Sabellek (1985), индапамид на протяжении 6 мес. нейтрально влияет на уровень основных параметров липидного спектра.

Комбинированная терапия малыми дозами, включающая диуретики

Важнейшим свойством диуретиков является усиление антигипертензивного действия в комбинации с ИАПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, блокаторами кальциевых каналов и β -адреноблокаторами, при этом риск развития гипокалиемии значительно уменьшается. В настоящее время тиазидные диуретики являются наиболее часто используемым компонентом комбинированной терапии АГ. Некоторые комбинации имеют преимущества не только с теоретических позиций основного механизма действия, но и с практических (доказанная высокая антигипертензивная эффективность).

В связи с этим интерес представляет работа J. Hashimoto и соавт. (2005), которые добавляли индапамид в дозе 1 мг 76 пациентам, получавшим ИАПФ, АРА или антагонисты кальция в качестве монотерапии, но не достигших целевых цифр АД. В течение 4-недельной комбинированной терапии в данных трех группах оценивалась динамика уровня

АД путем СМАД, измерения АД в домашних условиях и случайного измерения АД. Во всех группах было отмечено достоверное снижение САД и ДАД. Снижение САД в вечернее время и пульсового АД было достоверно более выражено в группе «АРА + индапамид» по сравнению с группой «антагонист кальция + индапамид». Таким образом, добавление к антигипертензивной терапии индапамида приводило к дополнительному гипотензивному эффекту, продолжительность которого составляла 24 часа [15].

Для изучения влияния комбинированной низкодозовой антигипертензивной терапии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных СД 2-го типа было проведено рандомизированное клиническое исследование **ADVANCE** (2008). С целью снижения уровня АД в группе гипотензивной терапии применялся препарат, представляющий собой низкодозовую комбинацию периндоприла и индапамида в дозировке 0,625 мг и 1,25 мг. В исследование были включены 11 140 больных с СД 2-го типа и высоким риском ССО. Лечение комбинацией периндоприла и индапамида в дозировке 0,625 мг и 1,25 мг у больных СД 2-го типа не только позволило достичь целевых значений АД, но и привело к достоверному снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 18% и риска смерти от всех причин на 14%. В группе активного лечения был достоверно ниже риск развития коронарных осложнений – на 14% ($p=0,02$) и почечных осложнений – на 21% ($p<0,0001$), в основном за счет снижения риска развития микроальбуминурии на 21% ($p<0,0001$) [16, 17].

Заключение

Индапамид, безусловно, является эффективным антигипертензивным средством, так как он соответствует самым жестким критериям эффективности антигипертензивных препаратов.

Сравнительные РКИ показывают, что он не уступает по эффективности ИАПФ (эналаприлу в дозе 20 мг) или антагонистам кальция (амлодипину в дозе 5 мг). Кроме того, он сохраняет высокую эффективность при длительном применении. Препарат не влияет на липидный и углеводный обмен при длительном приеме. Его можно считать наиболее безопасным диуретиком для лечения больных с АГ. Благодаря метаболической нейтральности, выраженным органопротективным свойствам, наличию широкой доказательной

базы, индапамид можно считать препаратом выбора в лечении пациентов с АГ как в качестве монотерапии, так и в составе различных комбинаций. Добавление малых доз индапамида к другим антигипертензивным препаратам приводит к усилению лечебного эффекта без необходимости увеличения доз и ухудшения профиля безопасности антигипертензивной терапии.

В настоящий момент на казахстанском рынке более 15 лет существует генерический индапамид – Индап[®] капсулы 2,5 мг №30

(PRO.MED.CS. Praha a.s., Чехия). Этот препарат производится на территории Евросоюза на современном производстве в соответствии со стандартами GMP и ISO, имеет подтверждение био- и терапевтической эквивалентности оригинальному индапамиду. С 2013 г. на территории Казахстана зарегистрирован низкодозовый индапамид в таблетированной форме в двух дозировках: Индап[®] таблетки 0,625 мг и Индап[®] таблетки 1,25 мг, что делает еще более удобным применение Индапа[®] пациентами. ■

Список литературы

1. Calder J.A. Mechanism of antihypertensive action of thiazide diuretics and related drugs: direct vascular effects // *J. Drug Dev.* 1992. 4 (4): 189–198.
2. Chaffman M., Heel R.C., Brogden R.N. et al. Indapamide. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension // *Drugs.* 1984. V. 28, №3. 189–235.
3. Acchiardo S.R., Skoutakis V.A. Clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics of indapamide in renal impairment // *Am. Heart J.* 1983. 106.
4. Onesti G., Pitone J.M., Lowenthal D.L. et al. Studies on the natriuretic effect and site of action of indapamide // *Curr. Med. Res. Opin.* 1977. 5: 183.
5. Isaac R., Witchitz S., Kamoun A. et al. A longterm study of the influence of indapamide on the exchangeable potassium and sodium pools in hypertensive patients // *Curr. Med. Res. Opin.* 1977. 5: 6470.
6. London G.M., Schmeider R., Calvo C. et al. On behalf of the X-CELLENT study investigators. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT study // *Am J. Hypertens.* 2006. 19: 113–121.
7. Emeriau J.P., Knauf H., Pujadas J.O. et al. A comparison of indapamide SR 1,5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study // *J. Hypertens.* 2001. 19 (2): 343–350.
8. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindoprilbased bloodpressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet.* 2001. 358: 1.
9. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study // *J. Hypertens.* 2000. 18 (10): 1465–1475.
10. Bocker W., Hupf H., Grimm D. et al. Effects of indapamide in rats with pressure overload left ventricular hypertrophy // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000. 36 (4).
11. Marre M., Garcia-Puig J., Kokot F. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction hypertensive patients with type 2 diabetic: the NESTOR study // *J. Hypertens.* 2004. 22: 1613–1622.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. С. 24–26, 196–208.
13. Reungjui S., Pratipanawatr T., Johnson R.J. et al. Do thiazides worsen metabolic syndrome and renal disease? The pivotal roles for hyperuricemia and hypokalemia // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008. 17 (5). 470–76.
14. Корж А.Н. Клиническая эффективность препарата Индап[®] у больных с артериальной гипертензией и метаболическими факторами риска // *Therapia.* 2010. №4. 1–4.
15. Hashimoto J., Hirayama H., Hanasawa T., Watabe D., Asayama K., Metoki H., Kikuya M., Ohkubo T., Totsune K., Imai Y. Efficacy of combination antihypertensive therapy with lowdose indapamide: assessment by blood pressure selfmonitoring at home // *Clin. Exp. Hypertens.* 2005 May. 27 (4): 33141.
16. Patel A. Effects 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.
17. Mancia G., Grassi G. Protection of patients with diabetes, with or without hypertension: implications of ADVANCE for clinical practice // *J. Hypertens. Suppl.* 2009. V. 27, №1. 19–23.

Диагностическая и лечебная тактика при стабильной стенокардии



Кириченко А.А., Миронова Е.В., Гришин Г.П., Иванов С.В., Старокожева А.Я.
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, г. Москва
ЦКБ №1 ОАО «РЖД», г. Москва

Выбор метода лечения больного стабильной стенокардией зависит от тяжести стенокардии, динамики симптомов на фоне проводимой антиангинальной терапии и определения прогноза течения заболевания. Индивидуальный прогноз больного стабильной стенокардией может значительно варьировать в зависимости от основных клинических, функциональных и анатомических характеристик. Прогностическая оценка – важная часть диагностики при стабильной стенокардии. С одной стороны, необходимо идентифицировать пациентов с более серьезными формами болезни, у которых результат может быть улучшен при более агрессивном ведении, включая реваскуляризацию. С другой стороны, также важно выявлять пациентов с менее тяжелой формой болезни и хорошим прогнозом, таким образом избегая ненужных агрессивных методов обследования и процедуры реваскуляризации. Реваскуляризация приносит явную прогностическую выгоду только пациентам высокого риска и практически отсутствует улучшение прогноза у тех, у кого он и так благоприятный.

Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2013 г. предлагают пошаговый подход к принятию решения у пациентов с подозреваемой стабильной стенокардией. Процесс начинается с клинической оценки вероятности наличия ИБС у конкретного пациента (шаг 1). За шагом 1 следует неинвазивное тестирование для установления диагноза стабильной стенокардии у пациентов с промежуточной вероятностью диагноза (шаг 2). Как только диагноз стабильной стенокардии установлен, назначается оптимальная медикаментозная терапия и определяется риск последующих коронарных эксцессов (шаг 3), обычно на основе неинвазивных тестов – для того чтобы отобрать пациентов, которые могут получить выгоду от инвазивного

обследования и реваскуляризации.

В зависимости от серьезности симптомов ранняя коронарная ангиография может быть выполнена с соответствующим подтверждением значения стенозов и последующей реваскуляризацией, минуя неинвазивное тестирование.

Ниже представлены выписки из историй болезни двух пациентов со стабильной стенокардией.

Клинический случай 1.

Больной Г., 47 лет, поступил с жалобами на давящие, ноющие и колющие ощущения в области грудины и левой половине грудной клетки различной продолжительности, беспокоящие его при физической нагрузке, а в последние 2 нед. – и в состоянии покоя.

Считает себя больным с осени 2013 г., когда впервые отметил по-

явление при ходьбе в ускоренном темпе чувства сдавления в прекардиальной области и средней трети грудины. При уменьшении темпа ходьбы неприятные ощущения исчезали в течение 2–3 мин. В течение последних 2 мес. эти ощущения возникают при прохождении 600–800 м обычным шагом со скоростью примерно 4 км в час или при подъеме по лестнице без остановок на 4-й этаж. Две недели назад присоединились колющие и ноющие болевые ощущения в левой половине грудной клетки, усиливающиеся при быстрой ходьбе, поворотах шеи, туловища, поднимании рук, в положении лежа на левом боку.

Объективный статус: кожные покровы и слизистые оболочки нормальной окраски и влажности. Костно-мышечная система: невы-

раженный сколиоз грудного отдела позвоночника, суставы не изменены, движения не ограничены, напряжение и болезненность при пальпации мышц шеи, трапециевидной мышцы. Пальпация по ходу 2–4 межреберий болезненна с обеих сторон, больше слева. Умеренно положительные симптомы натяжения с верхних конечностей.

Частота дыхательных движений 16 уд./мин. Перкуторный звук над легкими коробочный. Аускультация легких: дыхание ослабленное везикулярное, хрипов нет.

Пульс – 70. АД: на правом плече – 130/80 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, ритмичные, соотношение тонов нормальное, шумы не выслушиваются.

Глотание: не затруднено. Язык: влажный. Живот мягкий, пальпация всех его отделов безболезненна. Печень и селезенка не пальпируются. Мочеиспускание: свободное, неучащенное, стул ежедневный оформленный.

Таким образом, болевой синдром неоднороден и имеет смешанное происхождение. Давящие ощущения в прекардиальной области и области грудины, возникающие при физической нагрузке и проходящие полностью в течение нескольких минут, – типичны для стенокардии, тогда как ноющие и колющие ощущения, связанные с движениями шеи, плечевого пояса, актом дыхания, скорее вызваны патологией костно-мышечной системы.

Для подтверждения диагноза и определения величины коронарного резерва выполнена проба с физической нагрузкой.

При проведении тредмил-теста достигнута нагрузка в 8,3 метаболических единиц (МЕТ) потребления

кислорода (112% от статистически максимального потребления кислорода (МПК) для данного веса и возраста, 170 ватт). Максимально достигнутые величины ЧСС – 148 уд./мин. (в покое – 73), АД – 160/90 мм рт.ст. (в покое – 110/80) (статистическая норма систолического АД при такой нагрузке – не выше 190 мм рт.ст., диастолического – не выше 90 мм рт.ст.). При нагрузке в 6,6 МЕТ (90% от МПК) на ЭКГ возникла горизонтальная депрессия сегмента ST в отведениях – Anterior и V₄ до 1,5 мм (рис. 1). Отмечал дискомфорт за грудиной. Заключение: Выявлена ишемия миокарда при нагрузке в 90% от максимальной (второй функциональный класс – 6,6 МЕТ). Нормальная реакция АД на физическую нагрузку. Индекс Duke = -4 (средний риск).

В связи с возникновением депрессии сегмента ST в области передней стенки и верхушки левого желудочка, индексом Duke = -4 для уточнения прогноза была выполнена коронарография (Европейское общество кардиологов рекомендует использовать для этой цели неинвазивные методы), при которой выявлен стеноз 70% проксимальной трети передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии (ЛКА) (рис. 2).

Выявление стенозирования только одной коронарной магистрали, хотя и такой крупной, как ПМЖВ ЛКА, а также то, что больной не получал адекватной медикаментозной терапии, признаки ишемии и ангинозный приступ развились только при увеличении ЧСС более 140 уд./мин. – послужило основанием для выбора консервативного метода лечения.

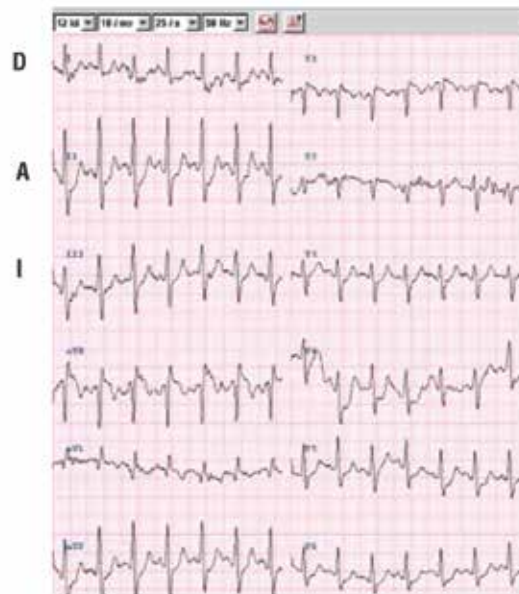


Рисунок 1. ЭКГ на пике максимальной нагрузки у больного Г.

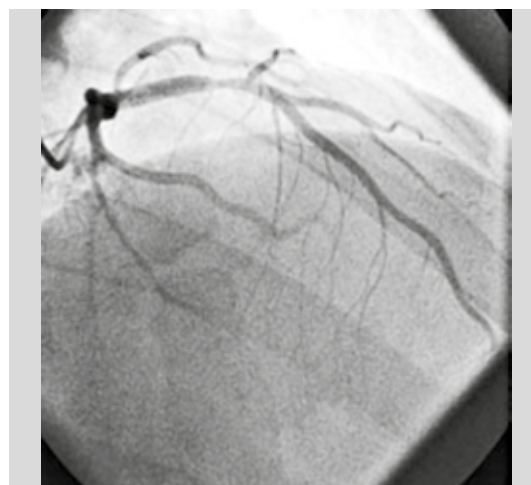


Рисунок 2. Коронарограмма больного Г. Стеноз ПМЖВ ЛКА

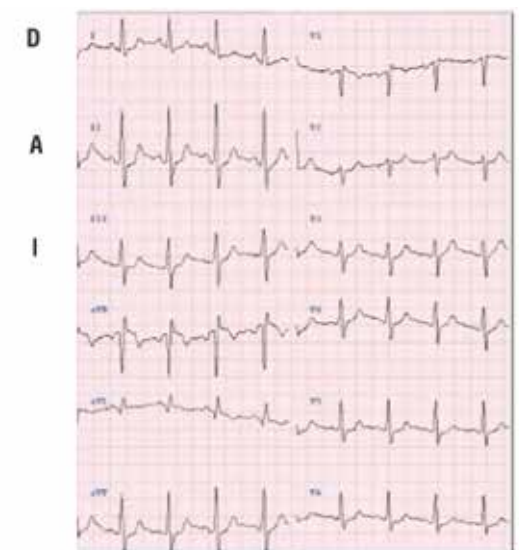


Рисунок 3. ЭКГ на пике выполненной нагрузки на фоне терапии бисопрололом у больного Г.

Больному начата антиангинальная терапия бисопрололом 10 мг/сут. На фоне проводимой терапии ЧСС в состоянии покоя снизилась до 54 уд./мин. АД 120/80 мм рт.ст. Повторно выполнена нагрузочная проба: при достижении нагрузки, равной выполненной при первом исследовании, ЧСС оказалась значительно ниже (108 уд./мин.), болевого синдрома не возникло, значимой депрессии сегмента ST не выявлено (рис. 3).

Дополнительно к бисопрололу назначена АСК 100 мг/сут. и начата терапия розувастатином в дозе 10 мг/сут. (исходный уровень ЛПНП 3,1 ммоль/л).

Клинический случай 2.

Больной Ж., 44 лет, при поступлении в отделение кардиологии ЦКБ №1 ОАО «РЖД» предъявлял жалобы на жжение за грудиной, возникающее при подъеме по лестнице на 5-й этаж.

Наследственный анамнез отягощен: отец умер от инфаркта миокарда в возрасте 49 лет, мать также умерла от острого инфаркта миокарда в возрасте 50 лет.

С 2011 г. стал отмечать повышение АД до 190 и 110 мм рт.ст. На фоне терапии лизиноприлом и бисопрололом цифры АД стабилизировались на уровне 150–160 и 85–90 мм рт.ст. В январе-феврале 2013 г. отметил появление чувства жжения за грудиной при нагрузках высокой интенсивности. В мае 2013 г. при проведении суточного мониторирования ЭКГ зарегистрированы желудочковые экстрасистолы 5410 в сутки, эпизодов

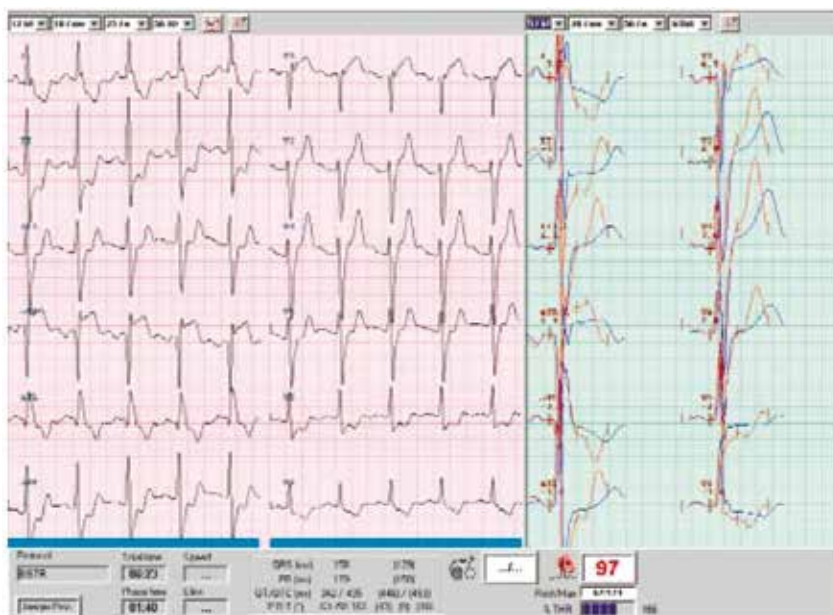


Рисунок 4. ЭКГ на пике нагрузки у больного Ж.

депрессии сегмента ST выявлено не было.

Кожные покровы и слизистые нормальной окраски. Периферических отеков нет. Частота дыхательных движений 17 уд./мин. Везикулярное дыхание над всей поверхностью легких. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Акцент II тона во 2-м межреберье справа от грудины. АД – 160 и 90 мм рт.ст., ЧСС – 70 уд./мин. Живот мягкий, пальпация всех его отделов безболезненна. Вертикальный размер печени – 12 см.

Глюкоза крови – 5,5 ммоль/л, холестерин – 4,89 ммоль/л. ЛПНП – 3,1 ммоль/л, ЛПВП – 1,08 ммоль/л, триглицериды – 3,54 ммоль/л.

ЭКГ: нормальное расположение электрической оси сердца, ритм синусовый, ЧСС – 58 уд./мин., замедление AV-проводимости до 0,22 с.

Суточное мониторирование ЭКГ: синусовый ритм, средняя ЧСС – 58 уд./мин., максимальная ЧСС днем – 79 уд./мин., ночью – 52 уд./мин. Минимальная ЧСС днем – 42, ночью – 42 уд./мин. Максимальное удлинение интервала P-Q – 0,24 с. Диагностически значимой депрессии сегмента ST не выявлено.

Тредмил-тест (рис. 4): достигнутая нагрузка соответствует увеличению потребления кислорода в 3,6 метаболических единиц (43% от максимальной для данного возраста по потреблению кислорода). Максимально достигнутая ЧСС – 97 (в покое – 67 уд./мин.), АД – 200/100 (в покое – 160 и 80 мм рт.ст.). На этой нагрузке отмечено появление депрессии сегмента ST 4 мм в отведениях *dorsalis* и *anterior* по Небу. Появилось чувство жже-

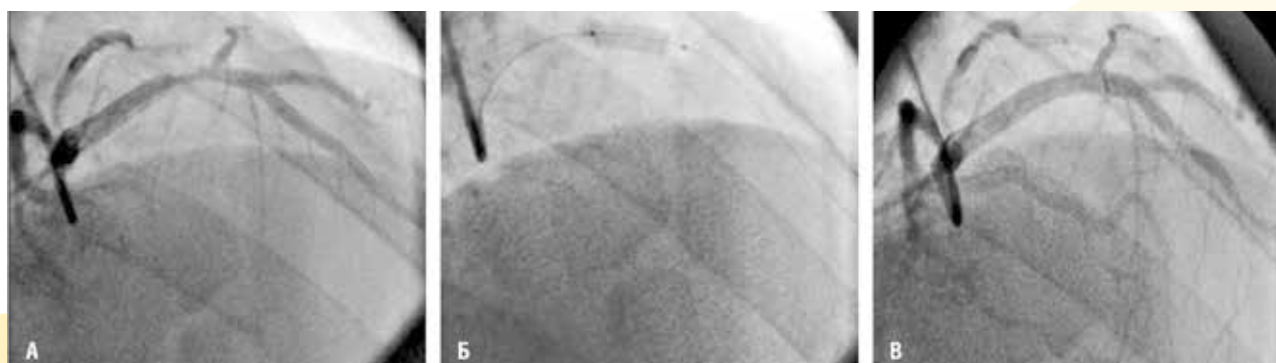


Рисунок 5. Ангиографическая картина венечных артерий у больного Ж. Стеноз передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) (А). Имплантация стента в стенозированный сегмент ПМЖА (Б). Гемодинамика ПМЖА восстановлена (В)

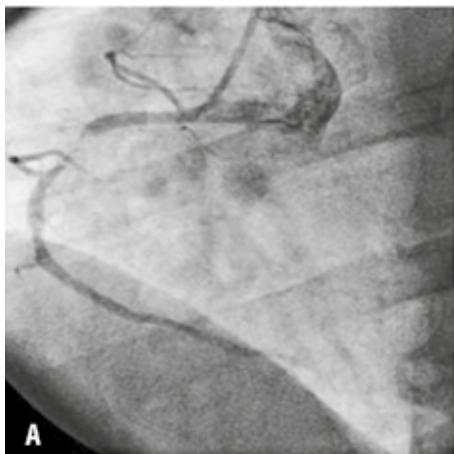


Рисунок 6. Правая коронарная артерия исходно (А) и после имплантации стента (Б) у больного Ж.

ния за грудиной. Индекс Duke = -17 (высокий риск инфаркта миокарда и смерти).

В связи с высоким риском развития коронарных инцидентов больному рекомендовано выполнение коронарографии.

Коронарография: стеноз 70% проксимальной части ПМЖВ ЛКА, стеноз более 70% проксимальной трети правой коронарной артерии (ПКА). Тип кровоснабжения правый (рис. 5).

Проведены дилатация и стентирование суженных участков ПМЖВ ЛКА и ПКА с удовлетворительным ангиографическим эффектом (рис. 6).

В послеоперационном периоде самочувствие хорошее, приступов стенокардии при физической нагрузке не

возникает.

В данном случае обращает на себя внимание несоответствие предъявляемых жалоб, на основании которых тяжесть стенокардии можно было квалифицировать как 1-й функциональный класс, что обычно связывают с низким коронарным риском, и результатов тредмил-теста, согласно которым стенокардия может быть классифицирована как 3-й функциональный класс. На фоне появившегося ощущения жжения за грудиной выявлена депрессия сегмента ST до 4 мм в области задней, боковой и передней стенок левого желудочка, сохранявшаяся в течение 8 мин. после окончания пробы с нагрузкой.

Склонность к брадикардии на фоне приема 2,5 мг бисопролола, наличие AV-блокады I степени, развитие приступа при сравнительно небольшом увеличении ЧСС в ходе нагрузки делает маловероятным достижения удовлетворительного антиангинального и антиишемического эффекта на фоне увеличения дозы пульс-урежающих препаратов. Большая распространенность ишемии левого желудочка, выявленная при нагрузочной пробе, ее выраженность и длительность определяют высокий риск коронарной смерти, несмотря на малую выраженность клинических проявлений. Коронарография выявила выраженное стенозирование проксимальных отделов двух крупных коронарных магистралей (включая ПМЖВ ЛКА), что подтверждает высокий риск коронарной смерти. Таким пациентам операция реваскуляризации считается безусловно показанной.

Медикаментозная терапия у данного пациента после операции реваскуляризации включает: бисопролол – 2,5 мг утром,

эналаприл – 10 мг 2 р./сут., АСК – 100 мг/сут., тиклопидин – 75 мг/сут. и розувастатин – 20 мг/сут.

Приведенные примеры демонстрируют, что при фактически схожей клинической выраженности стенокардии проведение нагрузочной пробы позволяет более точно оценить величину коронарного резерва, тип и выраженность гемодинамической реакции, ведущей к развитию ишемии, что помогает выбрать группу антиангинальных препаратов и предположительно прогнозировать достижение антиангинального эффекта. Выраженность же возникающей при приступе ишемии, ее распространенность (при необходимости уточняется с помощью стресс-ЭХО-кардиографии, изотопной сцинтиграфии миокарда при нагрузке, компьютерной ангиографии) позволяет оценивать тяжесть гемодинамических расстройств при развитии ангинозного приступа и прогнозировать вероятность коронарной смерти.

Такое разделение пациентов по риску коронарных инцидентов и смерти служит основой для выбора консервативного или хирургического методов лечения.

Во всех случаях как медикаментозная терапия, так и реваскуляризация должны дополняться лечением, снижающим риск прогрессирования атеросклероза и развития атеротромбоза. С этой целью назначают гиполипидемические средства, главным образом статины (цель: снижение уровня липопротеидов низкой плотности менее 1,8 ммоль/л), антиагрегационные препараты, при наличии артериальной гипертензии или сниженной сократительной функции левого желудочка – ингибиторы АПФ. ■

Список литературы

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. М., 2009.
2. Гасилин В.С., Сидоренко Б.А. Стенокардия. М., 1987.
3. Ламбич И.С., Стожинич С.П. Стенокардия. М., 1990.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», №2, 2014 г., стр. 176–178.

Современные аспекты фармакотерапии артериальной гипертензии



Глезер М.Г.
МГМУ имени И.М. Сеченова, г. Москва

2015 год в России объявлен годом сердечно-сосудистых заболеваний. Около 40% взрослого населения страны страдает гипертензией, которая вносит свой неблагоприятный вклад на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума. Поэтому, наряду с другими факторами риска развития ССЗ, и, учитывая не всегда удовлетворительные результаты лечения, гипертензию необходимо корригировать.

В качестве профилактики ССЗ наибольший эффект терапия АГ приносит при лечении людей в возрасте от 30 до 60 лет. То есть самой трудоспособной группы населения, которая в силу занятости очень редко обращается к врачам. Отсюда, задача практических врачей заключается в первую очередь в охвате именно этой группы. То же самое можно сказать и о цереброваскулярных заболеваниях. Только при адекватном контроле АД возможна профилактика инсульта! Например, при снижении АД на 5 мм рт.ст. риск инсульта снижается на 32%; на 7,5 мм рт.ст. – 46%; а на 10 мм рт.ст. – 56% и т.д.

Особая группа пациентов, требующих специального контроля АД – больные сахарным диабетом (СД), они всегда имеют повышенный уровень риска развития ССЗ. АГ терапия у таких пациентов еще более выражено снижает все случаи смерти, сердечно-сосудистую смертность, все сердечно-сосудистые проявления и все случаи инсульта.

В исследовании SYST-EUR было показано, что у пожилых пациентов с диабетом АГ терапия снизила сердечно-сосудистую смертность на 70%, инсульты – на 60%, все случаи смер-

ти – на 40% (White W.B. et al., Amer. J. Med. 2000, Vol. 108, 2, 238–245).

Когда начинать терапию АГ?

Практические врачи используют следующую таблицу рисков при АГ (табл. 1). При умеренном риске большую роль играет немедикаментозное воздействие: прекращение курения (мощный фактор развития ССЗ), ограничение потребления алкоголя и поваренной соли до 2–5 г, регулярные физические нагрузки (ходьба не менее 10 000 шагов или 35–40 мин., быстрая ходьба) и т.д. Очень важны рекомендации по снижению потребления соли. Согласно исследованию Е.И. Барановой и др. (Санкт-Петербург, 1997) среди мужчин солечувствительные составляют 33%, среди женщин фертильного возраста – 13%, в период постменопаузы – 94%. Отсюда видно, насколько важно регулировать потребление соли для профилактики риска развития ССЗ.

Как только определено наличие высокого и очень высокого риска, то наряду с немедикаментозными методами лечения необходимо сразу назначать лекарственную терапию.

При этом целевыми значениями АД в настоящий момент являются 130–139 мм рт.ст. САД и 80/90 мм рт.ст. ДАД для всех пациентов независимо от степени риска, для лиц старше 80 лет – 140–149 мм рт.ст. До 30% больных требуют монотерапии, остальные 70% нуждаются в комбинированном лечении (данные исследования ПИФАГОР IV, Леонова и соавт., 2015). Поэтому важно не упустить те 30%, которых можно лечить монотерапией.

Основные классы препаратов, используемых при длительной антигипертензивной терапии:

- Диуретики
 - Блокаторы бета-адренергических рецепторов
 - Ингибиторы АПФ
 - Антагонисты рецепторов к ангиотензину II
 - Блокаторы кальциевых каналов
 - Прямые ингибиторы ренина
 - Блокаторы альфа-адренорецепторов
 - Агонисты альфа₂- и I₁ имидазолиновых рецепторов
- В первую очередь используются

Таблица 1. Стратификация рисков при АГ

Другие факторы риска	Артериальное давление, мм рт.ст.			
	Высоко-нормальное	1 степень	2 степень	3 степень
	130–139/85–89	140–159/90–99	160–179/100–109	>180/110
Нет	Незначимый	Низкий	Умеренный	Высокий
1–2 фактор риска	Низкий	Умеренный	От умеренного к высокому	Высокий
3 фактор риска	От низкого к умеренному	От умеренного к высокому	Высокий	Высокий
Поражение органов-мишеней, ХБП 2 ст., СД	От умеренного к высокому	Высокий	Высокий	От высокого к очень высокому
Сочетанные заболевания	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

препараты первых пяти групп, как имеющие самую обширную доказательную базу по снижению заболеваемости и смертности. Остальные три – это «препараты запаса». То есть, когда исчерпаны препараты первых пяти групп, то запасные могут быть добавлены в качестве следующего компонента комбинированной терапии.

В качестве препаратов первой линии назначаются диуретики, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК). Следует учитывать преимущества отдельных групп препаратов в конкретных клинических ситуациях. Например, АК предпочтительны при изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ), АГ у пожилых, при стенокардии, атеросклерозе периферических артерий, атеросклерозе сонных артерий, АГ при беременности, у пациентов с метаболическими нарушениями и СД, при синдроме Рейно, спазме мозговых сосудов, мигрени, бронхоспазме, суправентрикулярных нарушениях ритма (для недигидропиридиновых АК).

Клинические ситуации, в которых диуретики будут иметь преимущества – это лица с повышенной солечувствительностью (женщины, пожилые, пациенты с поражением почек, СД; лица, родившиеся с маленьким весом), при изолированной систолической гипертензии, сердеч-

ной недостаточности или высоким риском ее развития, хронической почечной недостаточности (петлевые). При сравнении с другими группами препаратов диуретики имеют самое большое преимущество в снижении систолического давления. Среди диуретиков препаратами выбора являются тиазидоподобные и тиазидные диуретики – это индапамид и гидрохлортиазид. В мета-анализе 80 исследований, проведенных в 1973–2007 гг. было показано, что индапамид (Арифонретард) обладает более выраженным снижением АД (рис. 1). Помимо этого, индапамид обладает выраженными органопротективными свойствами, действует на сосуды, снижая содержание внутриклеточного кальция, уменьшает внеклеточные сигналы, вызывающие ремоделирование сосудов, обладает прямыми антиоксидантными свойствами. Имеются данные о том, что индапамид может предупреждать сосудистые осложнения, такие как рестеноз после транслюминальной ангиопластики. Исследования PATS показали, что Арифон снижает риск возникновения риска инсульта на 31%, исследование PROGRESS – на 28% снижение риска мозгового инсульта (Lancet 2001; 358: 1033–41), HYVET – снижение частоты фатальных инсультов на 39% при увеличении общей продолжительности жизни у лиц старше 80 лет.

Если сравнивать ингибиторы РАС и БАБ, то ингибиторы РАС име-

ют преимущества почти по всем позициям: общей смертности, общему числу СС-событий, частоте возникновения инсультов, инфарктов миокарда и др. Большинство пациентов должны получать эти препараты с целью профилактики поражения органов-мишеней или замедления их прогрессирования. Особое преимущество ингибиторы РАС имеют в случаях ХСН, дисфункции левого желудочка, ГЛЖ, после инфаркта миокарда, микроальбуминурии протеинурии, ХПН, диабетической нефропатии, мерцательной аритмии.

Клинические ситуации, в которых бета-блокаторы имеют преимущество, следующие: наличие гиперсимпатикотонии (большая ЧСС в покое, тремор, чрезмерная реакция на нагрузочные тесты, нарушения ритма, климакс), в сочетании с ИБС – стенокардией и постинфарктным кардиосклерозом; в сочетании с мигренями, АГ при беременности.

Высота АД зависит от соотношения периферического сопротивления и выброса крови. У пациентов с высоким АД периферическое сопротивление всегда выше, потому что толстый сосуд при маленьком просвете приводит к росту сопротивления, что и поддерживает высокое АД, которое, в свою очередь, вызывает морфологические изменения сосудов, их ремоделирование. Ингибиторы АПФ и сартаны препятствуют ремоделированию сосудов, при этом ингибиторы АПФ оказывают дей-

ствие не только на периферические, но и на коронарные сосуды. Клинические данные показывают, что лечение периндоприлом в течение 12 мес. больных с АГ приводит к увеличению коронарного кровотока, снижению сопротивления коронарных артерий, увеличению коронарного резерва почти на 70% (Schwartzkopff et al, Hypertension, 2000, 36, 220–225). Поэтому пациенты, получающие ингибиторы АПФ, всегда имеют низкую частоту инфарктов миокарда.

Существует четкая взаимосвязь между активностью РАС и объемом жировой ткани (рис. 2). Чем больше жировой ткани, тем выше активность симпатической нервной системы, потому что каждая жировая клетка вырабатывает все компоненты РАС (ангиотензин, ренин, рецепторы, особенно рецепторы I типа).

Учитывая, что объем жировой ткани может быть неограничен, следовательно, и активность РАС может достигать очень высоких значений. Но при высокой активности РАС происходит дифференцирование адипобластов в адипоциты, увеличиваются их размеры, что, в свою очередь, приводит к увеличению жировой ткани. Образуется замкнутый круг, который необходимо прервать, в противном случае, невозможно получить результатов лечения. Именно поэтому, несмотря на то что бета-блокаторы доказательно снижают смертность больных СД, эндокринологи не любят их назначать. Почему? Потому что в первую очередь эндокринологи от пациента с СД 2 типа требуют снизить вес. При высокой активности РАС человек похудеть не сможет: БАБ препятствуют всем программам по снижению веса. На БАБ пациенты набирают вес. В исследовании UKPDS прибавка веса у пациентов составила почти 4 кг! Поэтому необходимы ингибиторы АПФ, сартаны, чтобы прервать этот порочный круг.

Если сопоставить ингибиторы АПФ и сартаны, то общепринятая тактика лечения такова: в первую очередь назначаются ингибиторы АПФ и только в случае их непереносимости – сартаны. В обзоре Cochrane, где исследовали почти 11 000 пациентов, ингибиторы АПФ и сартаны не

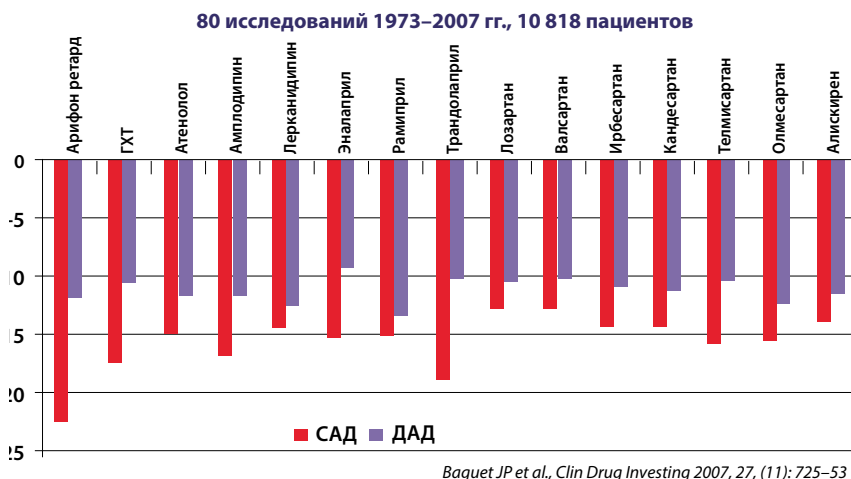


Рисунок 1. Выраженность снижения АД при монотерапии различными антигипертензивными препаратами



Рисунок 2. Взаимосвязь между ожирением и РАС

различались по влиянию на общую смертность, смертность от ССЗ, но сартаны имели низкое число побочных эффектов (Li E.C. et al Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 22; 8: CD 009096). Следует отметить, что и внутри одной группы препараты различаются между собой. Ингибиторы АПФ в этом не исключение. Напомним лишь о нескольких. Периндоприл (Престариум) имеет большую доказательную базу, это единственный препарат среди ингибиторов АПФ, влияющий на общую смертность от ССЗ за счет наличия особенного свойства: он влияет не только на АПФ крови и тканей, но может, проникая внутрь клетки, влиять на внутриклеточную РАС. Кроме того, Престариум – это АГ препарат, который действует длительно, через 48 часов остается еще 38% его действия. Но периндоприл не только снижает АПФ, но и повышает

уровень брадикинина в крови, ответственного за антисклеротический и другие эффекты. Специфичность Престариума заключается в снижении кашля, препарат накапливается в ткани ССС и незначительно – в легких (мета-анализ 125 исследований. Bangalore S et al. Am J Med. 2010; 123: 1016–1030. 2. Taddei S. Am J Cardiovasc Drugs. 2011; 11 (1): 13–20). Периндоприл имеет высокую специфичность к тканевой АПФ в сравнении с другими иАПФ. Еще одна особенность препарата – он не вызывает падения давления в начале лечения, но это не значит, что препарат не оказывает антигипертензивного эффекта. Нельзя путать падение давления при приеме первой дозы с АГ эффектом. Он не оказывает резкого эффекта в первые сутки приема, через три дня приема снижение АД достигается в достаточном объеме.

Увеличение дозы от низкой к высокой (от 5 до 10 мг) вызывает выраженное, до 31%, снижение АПФ и антигипертензивный эффект. Кроме того, у ингибиторов АПФ в целом и Престариума в частности частота побочных эффектов не зависит от дозы, в отличие от антагонистов кальциевых каналов. Таким образом, периндоприл разрывает патофизиологический континуум в нескольких точках (рис. 3).

Каковы критерии выбора препаратов антигипертензивной терапии?

Доказательная база. Необходимо выбирать препарат(ы), имеющие доказательную базу по снижению заболеваемости и смертности, всего 5 классов.

Соответствие данной клинической ситуации с учетом рисков инсульта, инфаркта миокарда, побочные эффекты препарата, исходная частота сердечных сокращений и т.д.

Длительность действия на 24 часа. Это Престариум, лизиноприл, трандолаприл и др. Сейчас каптоприл используется только для лечения гипертонических кризов, эналаприл вообще не должен применяться для лечения АГ.

Титрование дозы. Должны назначаться соответствующие дозы. Например, более 50% врачей РФ обычно назначают лозартан в фиксированной дозе 50 мг, которая недостаточна для лечения. При назначении Престариума дозу необходимо титровать до 10 мг. Основная масса пациентов хорошо переносит эту дозу, что неоднократно было доказано в крупных исследованиях.

Комбинирование терапии. 20–30% пациентов могут лечиться монотерапией, но около 70% требуют комбинации, что обусловлено сложностью патогенеза АГ. В исследовании ПИФАГОР (Леонова М.В. и др. 2015, РФ) при опросе врачи говорили, что используют фиксированные комбинации при лечении АГ в 50% случаев, но по данным эпидемиологических исследований фиксированные комбинации используют менее 20% врачей. В 40% случаев требуется двухкомпонентная терапия и в 30% случаев – трехкомпонентная терапия, а то и более.

Что дает комбинированная терапия? Достижение целевого АД у большего числа пациентов в более короткий срок лечения, что особенно важно в отношении профилактики неблагоприятных СС событий. К 6-му месяцу пациенты достигают целевого АД. Выгоды – большая привержен-

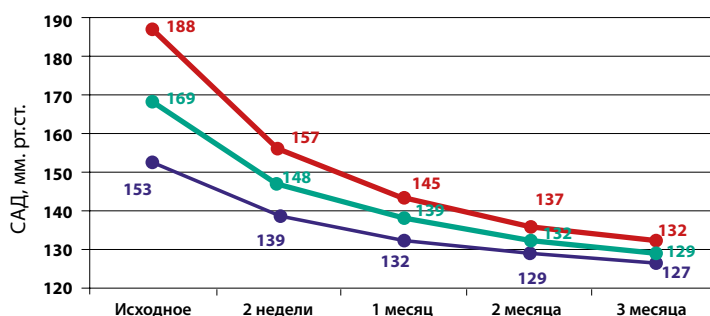


1. Tropeano A.I. Hypertension 2006; 48: 80–86. 2. Williams B. Circulation 2006; 113: 1213–1225. 3. Cecconi C. Cardiovasc Res 2007; 73: 237–246. 4. Bruining N. 2008 ESC. Sept, 3 at 11h00. Zagreb-Zone B3.

Рисунок 3. Действие периндоприла в патофизиологическом континууме



Нолипрел А Би-форте: мощное и безопасное снижение АД, пропорционально исходной степени АГ



Карпов Ю.А. «Программа ФОРТИССИМО», Кардиология №3, 2013

Рисунок 4.

ность, меньшая стоимость (если фиксированная комбинация), улучшение исходов АГ. Комбинированная терапия в качестве первой линии лечения показана: людям, имеющим АД выше 160 мм рт.ст.; имеющим СД, ИБС, поражение почек, гипертрофию левого желудочка; курящим; имеющим ожирение.

Современный врач имеет на сегодняшний день широчайший выбор комбинаций.

Наиболее рекомендуемые комбинации – ингибиторы РАС, антагонисты кальция, диуретики. В исследовании Egan В.М. и др. (Hypertension. 2012; 59: 1124–1131) было показано, что при комбинированной терапии большее число пациентов (91) удерживается на терапии в течение года по сравнению с моно- и лечением фиксированной комбинациями (52 и 86,2, соответственно). При этом фиксированные комбинации имеют

следующие преимущества: более короткое среднее время, за которое 50% пациентов достигли целевого значения АД; выше вероятность достижения целевых значений АД в течение первого года лечения. В исследовании Sherrill B. et al. (J Clin. Hypertens (Greenwich). 2011; 13: 898–909) была продемонстрирована более высокая приверженность пациентов на фиксированной комбинации; стоимость лечения с учетом цены заболевания на фиксированных комбинациях была меньше на 1357 долл. (95% ДИ, 778–1935 долл.) в год.

В исследовании ФОРТИССИМО было продемонстрировано значительное снижение АД при приеме комбинированного препарата Нолипрел Би-форте (ингибитор АПФ периндоприл + диуретик индапамид), где пациенты изначально лечились двойными или даже тройными комбинациями.

О пациентах с СД 2 типа

В исследовании ADVANCE принимали участие 11 140 пациентов с СД 2 типа. Ежедневное лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа Нолипрелом форте на протяжении почти 5 лет привело к значительным позитивным эффектам:

- 14% снижению общей смертности;
- 18% снижению сердечно-сосудистой смертности;
- 9% снижению основных сосудистых осложнений;
- 14% общему снижению сердечно-сосудистых событий;
- 21% снижению почечных осложнений.

Более того, в 10-летнем наблюдении ADVANCE-ON было показано, что у больных СД в течение последующих 5 лет после прекращения рандомизированной терапии Нолипрелом форте и конвергенции АД сохраняются отдаленные преимущества по общей смертности (\downarrow , $p=0,03$); сердечно-сосудистой смертности (\downarrow , $p=0,04$); основным СС-событиям (\downarrow нд, $p=0,06$). То есть имеет значение и раннее начало АГ терапии, и выбор препарата, и длительность лечения.

При наличии в терапии антагонистов кальция, снижался уровень неблагоприятных событий и риск смерти, включая риск от главных СС-событий на 12%, риск сердечно-сосудистой смерти – на 24%, риск смерти по всем причинам – на 28% (Chalmers et al. Hypertension. 2014; 63 (2): 259–264).

Так, при применении препарата Престанс (ингибитор АПФ периндоприл + АК амлодипин) наблюдалось снижение АД в целом более чем на 25 мм рт.ст. в различных популяциях высокого риска (рис. 5).

Важный момент при лечении пациентов с повышенным АД – развитие резистентности к лечению. В исследовании ASCOT было показано, что, если начинать терапию с комбинации периндоприл/амлодипин, риск развития резистентности к последующему лечению снижается почти на 50% (Gupta A.K. et al. J Hypertens 2011 Oct, 29 (10): 2004–13). Кроме того, был показан синергизм действия периндоприла/амлодипина у пациентов с ИБС в снижении рисков инфаркта миокарда, смерти, смерти от ССЗ, сердечной недостаточности. По сравнению с плацебо комбинация вызвала снижение первичной конечной точки на 35%, частоты инфаркта миокарда – на 28%, общей смертности – на 46%, смертности от ССЗ – на 41% и частоты сердечной недостаточности – на 54%. (Bertrand M., et al. Am Heart J. 2010; 159: 795–802).

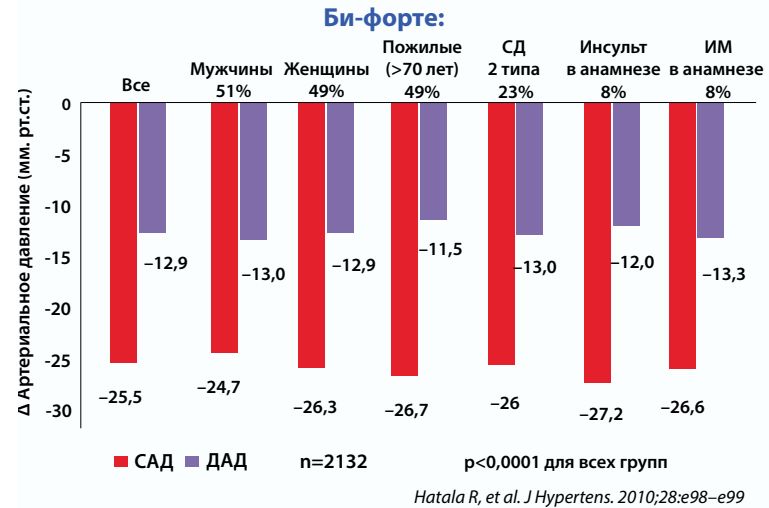


Рисунок 5. Эффективность в снижении АД в различных популяциях высокого риска при применении Престанса

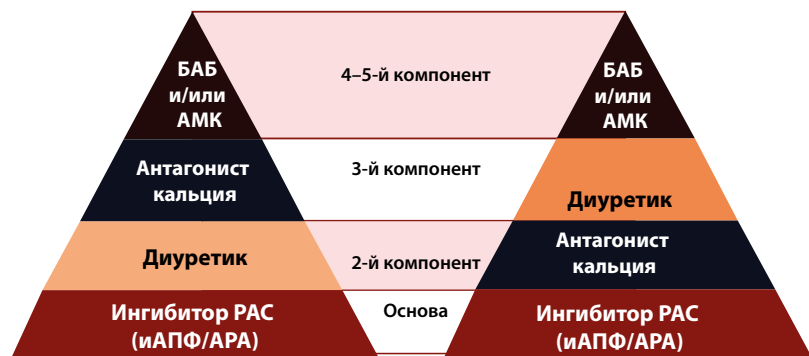


Рисунок 6. Алгоритм назначения комбинированной антигипертензивной терапии

Многие врачи при исходном АД, близком к нормальному, опасаясь чрезмерного снижения, боятся переводить пациентов на фиксированные комбинации. Выраженность снижения АД у Нолипрела Би-форте и Престанса очень сильно зависит от исходного уровня. Но независимо от исходного, целевое АД все равно будет достигнуто в одной целевой точке (рис. 4). Иными словами, если исходное АД невысокое, то снижение АД на фоне их приема не будет выраженным. Если исходное АД высокое, то градиент снижения будет выраженным.

Таким образом, при переводе на препарат Нолипрел Би-форте и Престанс 84–90% пациентов достигли целевого АД в течение 3 месяцев лечения.

Итак, в целом антигипертензивная терапия предполагает две

тактики лечения, в основе которых лежат ингибиторы РАС, к которым можно добавлять либо диуретики, либо АК. От этого будет зависеть, какой компонент будет добавлен следующим (рис. 6).

Раннее обнаружение, адекватное лечение и надлежащий контроль гипертонии обеспечивают улучшение состояния здоровья и экономически выгодны как для отдельного человека, так и для общества в целом, поэтому своевременно диагностируя и начиная лечение гипертонии, можно во многом облегчить бремя болезней сердца, инсультов, почечной недостаточности, а также способствовать предотвращению ранней смертности и инвалидизации. Для этого в арсенале современных врачей имеется широкий набор средств. ■

Подготовила Елена СОН

Опыт применения Милдроната® в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца



Михно М.М., Сукало Е.А., Пристром А.М.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

В статье изложены некоторые аспекты механизма действия препарата Милдронат® (Grindex, Латвия), результаты многоцентровых клинических исследований, посвященных изучению эффективности Милдроната® у пациентов с ишемией миокарда и болезнью периферических артерий, а также результаты собственного клинического исследования, направленного на изучение эффективности и безопасности Милдроната® и его влияния на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса. Установлено, что применение Милдроната® у пациентов со стабильной стенокардией позволяет значительно снизить частоту ангиальных приступов, существенно уменьшить потребность пациентов в короткодействующих нитратах, повысить переносимость физической нагрузки, что приводит к улучшению качества жизни пациентов и снижению психоэмоционального напряжения.

Несмотря на успехи современной медицины, проблема лечения сердечно-сосудистых заболеваний остается актуальной и сегодня. Болезни системы кровообращения являются основной причиной смертности взрослого населения во многих странах мира, в том числе и в Республике Беларусь. Поэтому профилактика и лечение болезней сердца имеют огромное значение в сохранении и улучшении качества жизни каждого человека.

В структуре смертности от болезней системы кровообращения ведущее место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). В настоящее время довольно ши-

роко используются различные процедуры по реваскуляризации миокарда. Тем не менее терапевтические методы по-прежнему не теряют своей актуальности и значимости. Однако, несмотря на появление новых антиангинальных лекарственных средств, даже у лиц, получающих регулярное лечение указанных заболеваний, эффективность традиционной лекарственной терапии является недостаточной [1, 2]. В этой связи представляется необходимым поиск новых направлений фармакологической коррекции ишемии миокарда.

В основе формирования клинических и морфофункциональ-

ных изменений миокарда при ИБС лежит нарушение энергетического внутриклеточного обмена, обусловленное гипоксией миокарда вследствие нарушения коронарного кровотока. Поэтому базу медикаментозной терапии ИБС составляют антиангинальные средства, снижающие потребность миокарда в кислороде либо путем уменьшения частоты сокращений сердца (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ивабрадин), либо за счет снижения преднагрузки (нитраты и другие периферические вазодилататоры). Другим перспективным направлением является использование кардиоцитопротекторов – препаратов, улучшающих обмен

веществ в миокарде на клеточном уровне, тем самым защищая кардиомиоциты от ишемии [3]. Представителем этой группы является Милдронат[®] (производитель – Grindex, Латвия).

Милдронат[®] подавляет синтез и реабсорбцию карнитина, снижает транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, предотвращая повреждение мембран митохондрий вследствие накопления в них метаболитов жирных кислот. Вследствие ограниченного транспорта и окисления жирных кислот в митохондриях включается альтернативный путь производства энергии путем окисления глюкозы [4]. Под влиянием Милдроната[®] в тканях увеличивается концентрация предшественника карнитина гамма-бутиробетаина, который способствует биосинтезу NO (оксида азота) – основного вазодилатирующего фактора, влияющего также на агрегацию тромбоцитов и эластичность эритроцитов. Установлено также, что Милдронат[®] активирует два наиболее важных фермента аэробного гликолиза – гексокиназу и пируватдегидрогеназу, которые вовлекают образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, предотвращая образование лактата. Под влиянием Милдроната[®] повышается активность этих ферментов и индуцируется их биосинтез. Таким образом, Милдронат[®] является цитопротектором, механизм действия которого основан на оптимизации процессов производства и потребления кислорода, предотвращении повреждения мембран клеток, возобновлении внутриклеточного транспорта АТФ, восстановлении функции ионных насосов и индукции биосинтеза и накопления белков, ответственных за альтернативные процессы энергообеспечения и сохранения жизнеспособности ишемизированной ткани [5, 6].

Эффективность Милдроната[®] в лечении ишемии миокарда подтверждается клиническими данными. В 2010 году завершил-

ся целый ряд клинических исследований с Милдронатом[®], среди них – MILSS I, MILSS II и MI&CI. Исследования еще раз подтвердили эффективность и безопасность препарата Милдронат[®] при лечении пациентов с ИБС и болезнью периферических артерий.

В исследовании MILSS I оценивалась эффективность и безопасность применения Милдроната[®] в различных режимах дозирования (от 100 до 3000 мг в сутки) при лечении хронической ИБС (стабильная стенокардия). Максимальное улучшение общего времени нагрузки после 12 недель терапии было достигнуто в группе пациентов, получавших Милдронат[®] 500 мг 2 раза в сутки ($p < 0,001$) [7]. Последовавшее далее проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование MILSS II изучало эффективность и безопасность этого режима приема Милдроната[®] (500 мг 2 раза в сутки) при длительной (в течение 12 месяцев) терапии пациентов со стабильной стенокардией. В результате было показано, что продолжительность переносимости общей физической нагрузки у пациентов после 12-месячной терапии в группе Милдроната[®] статистически значимо ($p < 0,001$) увеличилась на 55 секунд [7]. В MI&CI исследовалась эффективность и безопасность перорального приема Милдроната[®] в дозе 500 мг в сутки при 24-недельном курсе терапии у пациентов с перемежающейся хромотой. По окончании исследования продолжительность переносимости физической нагрузки у пациентов в группе Милдроната[®] статистически значимо ($p = 0,026$) увеличилась на 82,5% [8].

По совокупности накопленных данных в 2011 году Всероссийское научное общество кардиологов внесло Милдронат[®] в Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике.

Целью нашего исследования являлось изучение эффективности и безопасности использования Meldonium (препарат Милдронат[®]

(Grindex, Латвия)) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса, а также изучение качества жизни пациентов.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное рандомизированное исследование, в которое было включено 46 пациентов (28 мужчин и 18 женщин). Средний возраст составил $58,5 \pm 6,3$ года.

Критериями включения являлись:

- возраст 50–70 лет,
- наличие стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса (ФК) по канадской классификации.

Все пациенты до включения в исследование получали подобранную ранее антиангинальную терапию, которая не менялась в течение всего периода наблюдения. Длительность ИБС колебалась от 1 до 18 лет и составила в среднем $8,9 \pm 4,2$ года.

В исследование не включались пациенты со стенокардией напряжения I и IV функциональных классов, с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких, неконтролируемой артериальной гипертензией (САД ≥ 180 мм рт. ст., ДАД ≥ 110 мм рт. ст.), анемией ($Hb \leq 100$ г/л), уровнем сывороточного креатинина свыше 200 мкмоль/л, выраженными когнитивными нарушениями, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (по классификации NYHA), индексом массы тела ≥ 35 кг/м². Критериями исключения также являлись такие нарушения ритма сердца, как устойчивая желудочковая тахикардия, суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий в период 3 месяцев до исследования, прием L-тироксина, триметазидина, L-карнитина, кофермента Q-10, мельдония в период 3 месяцев до исследования, а также индивидуальная непереносимость препарата Милдронат[®] и возможная низкая приверженность.

После подписания информированного согласия пациентам проводился тест с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест). Далее пациентам предлагалось заполнить шкалу реактивной и личностной тревожности Спилбергера [9] и Сиэтлский опросник качества жизни [10], после чего они случайным методом распределялись в 2 группы: основную (n=30) и группу сравнения (n=16).

По результатам проведения тредмил-теста у 41 пациента был установлен ФК II стенокардии, у 5 – ФК III.

До включения в исследование все пациенты получали следующую терапию: β-адреноблокаторы (100% пациентов), статины (100% пациентов), аспирин (100% пациентов), ингибиторы АПФ (100% пациентов), антагонисты кальция

(82% пациентов) и диуретики (67% пациентов).

Пациенты основной группы на фоне подобранной антиангинальной терапии получали дополнительно Милдронат® 1000 мг внутривенно капельно в течение первых пяти суток, далее – в капсулах по 1000 мг в сутки (по 500 мг утром и вечером). Пациенты группы сравнения продолжали прием подобранной антиангинальной терапии. Наблюдение за пациентами обеих групп проводилось в течение 5 недель.

Во время всего периода наблюдения пациенты вели дневники самоконтроля, в которых ежедневно регистрировали приступы стенокардии и дополнительный прием короткодействующего нитроглицерина.

По окончании периода наблюдения все пациенты повторно за-

полняли опросники, проводился тредмил-тест.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась исходно и по окончании периода наблюдения с помощью теста 6-минутной ходьбы.

Переносимость препарата оценивали по частоте возникновения побочных явлений.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи параметрического t-критерия Стьюдента (в случае правильного распределения) и непараметрических критериев: для сравнения показателей различных не связанных групп применяли критерий Манна-Уитни, оценка достоверности различий между двумя связанными выборками выполнялась при помощи теста Уилкоксона. Достоверными

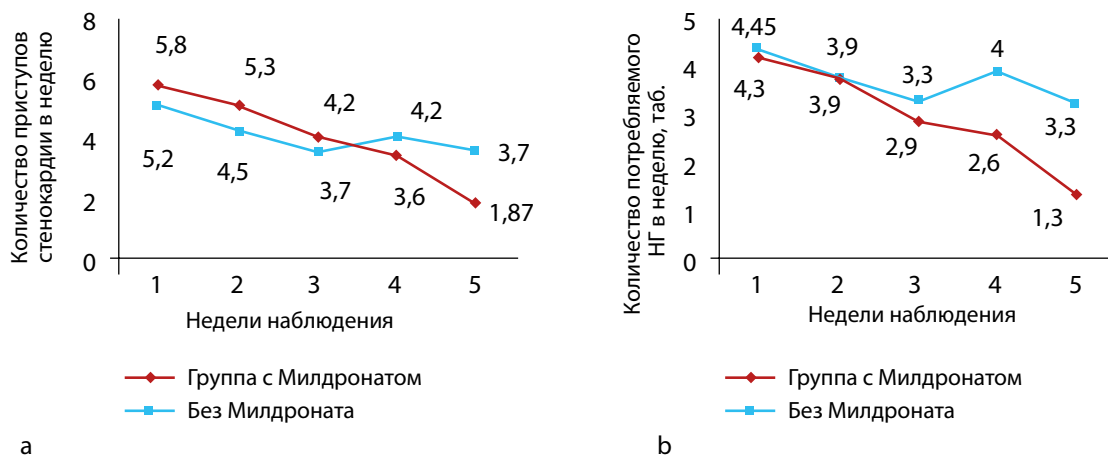


Рисунок 1. Частота приступов стенокардии (а) и количество таблеток нитроглицерина (НГ) (б) в неделю в исследуемых группах в течение периода наблюдения

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп

Показатель	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=16)	Р
Пол, мужчины/женщины	18/12	10/6	0,9
Возраст, лет	58,1±5,9	59,7±7,3	0,9
Продолжительность ИБС, лет	9,1±3,5	8,3±4,4	0,5
ФК стенокардии, II/III	26/4	15/1	0,8
ФК ХСН (NYHA), I/II	8/22	4/12	0,7
Артериальная гипертензия, %	100	100	–
Систолическое АД, мм рт.ст.	141±13,1	139±11,9	0,6
Диастолическое АД, мм рт.ст.	87,2±9,3	87,5±6,3	0,9
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6±3,5	26,9±3,1	0,8

считали различия при $p < 0,05$. При параметрическом распределении данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – среднее квадратичное отклонение; при непараметрическом – как Me (25%; 75%), где Me – медиана, 25% и 75% – интерквартильный размах.

Результаты

Полученные после распределения пациентов группы были сопоставимы по всем клиническим показателям (табл. 1).

По клиническим проявлениям ИБС, таким как частота приступов стенокардии в неделю и потребность в приеме таблеток нитроглицерина короткого действия для их купирования, не было получено достоверных различий между группами. В начале исследования в группе пациентов, получавших Милдронат®, еженедельная частота приступов стенокардии составляла $6,2 \pm 5,1$, а частота приема нитроглицерина – $5,1 \pm 4,3$ таблеток. В группе сравнения эти показатели составили $5,9 \pm 4,8$ и $5,0 \pm 4,7$ соответственно.

По результатам анализа дневников самоконтроля через 5 недель терапии на фоне приема Милдроната® наблюдалось достоверное ($p < 0,001$) по сравнению с исходными данными уменьшение количества приступов стенокардии и потребности в дополнительном приеме короткодействующего нитроглицерина (рис. 1, а, б) на 67% и 70% соответственно. В группе сравнения достоверных различий в уменьшении значений анализируемых показателей (снижение на 30% и 23% соответственно) не

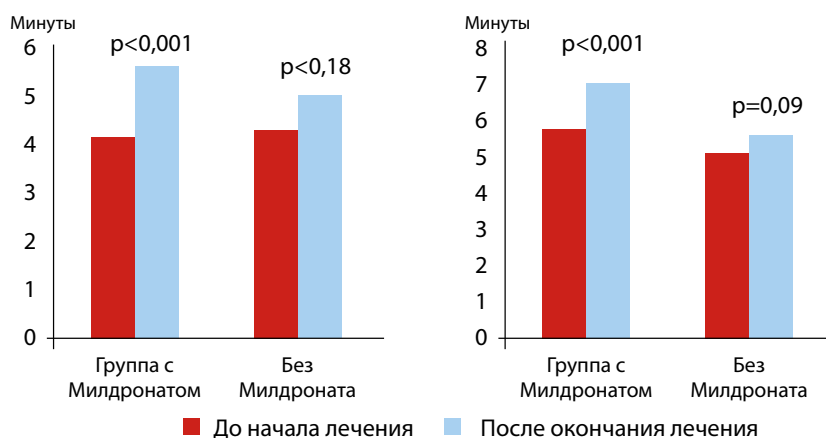


Рисунок 2. Показатели тредмил-теста (а – время до появления критериев прекращения теста, б – количество MET) в группах наблюдения исходно и через 5 недель терапии

было ($p > 0,5$).

Если в начале лечения группы не отличались между собой по продолжительности пробы с дозированной физической нагрузкой, времени до возникновения приступа стенокардии или депрессии сегмента ST, количества выполненной работы, то через 5 недель терапии при применении Милдроната® отмечалось увеличение продолжительности периода до появления критериев прекращения пробы (прирост времени в среднем составил 36% ($p < 0,001$)), в то время как в группе сравнения достоверных изменений получено не было (15%, $p = 0,18$).

Кроме того, в группе лечения Милдронатом® отмечено достоверное ($p < 0,001$) увеличение аэробной работоспособности миокарда, измеряемой в метаболических единицах (MET), чего не наблюдалось в группе сравнения ($p = 0,09$). Полученные данные представлены на рисунке 2 и в таблице 2.

В обеих группах наблюдалось

достоверное увеличение толерантности пациентов к физической нагрузке, определяемой при проведении теста 6-минутной ходьбы. Однако при межгрупповом сравнении прирост пройденной дистанции через 5 недель терапии был достоверно ($p < 0,05$) выше в основной группе (38 (15,5; 59,3) метров) по сравнению с группой сравнения (24 (10; 33,5) метра).

Нами также была выполнена оценка качества жизни пациентов. Для этого был использован опросник качества жизни пациентов с ИБС Seattle Angina Questionnaire (SAQ) [8]. Высокая чувствительность методики к изменениям клинического состояния пациента делает возможным ее применение для количественной оценки соматических и эмоциональных нарушений при ИБС.

Опросник состоит из 5 шкал, оценивающих наиболее важные аспекты ИБС: шкала ограничений физических нагрузок PL (Physical limitation), шкала стабильности

Таблица 2. Показатели тредмил-теста в группах исходно и через 5 недель терапии

Анализируемые показатели		Основная группа	Группа сравнения
Время до появления критериев прекращения теста, мин.	Исходно	4,38 (1,23; 8,0)	4,6 (1,2; 7,5)
	Через 5 недель терапии	6,02 (2,4; 10,0)*	5,3 (1,9; 8,0)
MET	Исходно	6,08 (3,5; 10,1)	5,8 (2,4; 10,1)
	Через 5 недель терапии	7,41 (4,6; 13,4)*	6,3 (3,5; 10,1)

Примечание: * – $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

приступов AS (Angina stability), шкала частоты приступов AF (Angina frequency), шкала удовлетворенности лечением TS (Treatment satisfaction), шкала отношения к болезни DP (Disease perception) [8].

Исходно обе исследуемые группы были сопоставимы по всем шкалам Сиэтловского опросника качества жизни. При анализе опросников, заполненных после окончания наблюдения, была выявлена высокая эффективность лечения Милдронатом[®], что выражалось в достоверном ($p < 0,01$) увеличении количества баллов по всем разделам оценки качества жизни: увеличилась физическая активность пациентов, уменьшились болевые ощущения в грудной клетке (шкала стабильности стенокардии), уменьшилась частота приступов стенокардии, увеличились удов-

летворенность лечением и представления о течении заболевания. В группе сравнения достоверное ($p < 0,01$) улучшение качества жизни определялось лишь по шкалам частоты приступов стенокардии, удовлетворенности лечением и отношения к болезни (табл. 3).

Методикой, позволяющей дифференцированно измерять тревожность как личностное свойство и как состояние, является шкала реактивной и личностной тревожности, разработанная Ч.Д. Спилбергером (1966 г.). В нашей стране эта методика используется в модификации Ю.Л. Ханина (1976 г.), которая им же была адаптирована к русскому языку.

Реактивная (ситуативная) тревожность (РТ) – состояние субъекта в данный момент времени, которое характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями: напряжением, беспо-

койством, озабоченностью, нервозностью в данной конкретной обстановке. Высокий показатель РТ косвенно свидетельствует о выраженном психоэмоциональном напряжении пациента. Этот показатель чутко реагирует на изменения психоэмоционального состояния пациента в процессе лечения и является одним из наиболее удобных для оценки эффективности терапии.

Личностная тревожность (ЛТ) характеризует тревожность как личностную черту. Это устойчивая склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги.

При интерпретации проведенного теста в группах полученные результаты оценивались следующим образом:

- до 30 баллов – низкая тревожность;

Таблица 3. Оценка качества жизни пациентов на основании Сиэтловского опросника

Шкалы Сиэтловского опросника качества жизни		Основная группа	Группа сравнения
Шкала ограничений физических нагрузок	Исходно	54,7 (28,8; 84,4)	55,5 (28,8; 84,4)
	Через 5 недель терапии	62,2 (22,2; 82,2)*	57,6 (22,2; 82,2)
Шкала стабильности приступов стенокардии	Исходно	42,7 (0,0; 100,0)	43,5 (0,0; 100,0)
	Через 5 недель терапии	81,8 (50,0; 100,0)*	52,3 (25,0; 100,0)
Шкала частоты приступов стенокардии	Исходно	47,2 (10,0; 90,0)	52,3 (10,0; 90,0)
	Через 5 недель терапии	68,9 (0,0; 100,0)*	64,7 (0,0; 100,0)*
Шкала удовлетворенности лечением	Исходно	59,0 (23,7; 85,0)	59,1 (23,7; 81,2)
	Через 5 недель терапии	74,9 (43,7; 100,0)*	68,0 (43,7; 100,0)*
Шкала отношения к болезни	Исходно	40,2 (8,3; 83,3)	41,6 (16,6; 83,3)
	Через 5 недель терапии	62,2 (16,6; 91,6)*	59,8 (16,6; 91,6)*

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 4. Показатели реактивной и личностной тревожности по шкале Спилбергера в исследуемых группах исходно и через 5 недель терапии

Показатели		Основная группа	Группа сравнения
РТ, баллы	Исходно	45,8 (32,0–71,0)	46,5 (34,0–69,0)
	Через 5 недель терапии	38,2 (31,0–55,0)*	41,0 (32,0–63,0)
ЛТ, баллы	Исходно	46,9 (34,0–68,0)	45,6 (33,0–70,0)
	Через 5 недель терапии	45,3 (31,0–67,0)	45,1 (35,0–69,0)

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными.

- 31–45 – умеренная тревожность;
- 46 баллов и более – высокая тревожность [9].

При оценке уровней тревожности исходно у пациентов с ИБС в обеих группах были определены высокая РТ и ЛТ. Достоверных различий между группами по исходным показателям выявлено не было.

В результате терапии в основной группе наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей РТ до умеренного уровня. По шкале ЛТ изменение показателей не было статистически зна-

чимым. В группе сравнения показатели РТ и ЛТ также снизились, однако изменения не были достоверными ($p > 0,05$) (табл. 4).

Добавление к терапии Милдроната[®] способствует снижению РТ, являющейся эмоциональной реакцией на экстремальную или стрессовую ситуацию, в том числе на наличие хронического инвалидизирующего заболевания, которым является ИБС. Проводимая терапия в группах статистически значимо не повлияла на ЛТ, которая является устойчивой индивидуальной характеристикой.

Выводы

Таким образом, применение Милдроната[®] у пациентов со стабильной стенокардией позволяет значительно снизить частоту ангиальных приступов, существенно уменьшить потребность пациентов в короткодействующих нитратах, повысить переносимость физической нагрузки, что приводит к улучшению качества жизни пациентов и снижению психоэмоционального напряжения, обусловленного наличием хронического заболевания, а также характеризуется хорошей переносимостью. ■

Список литературы

1. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией и оценка общего сердечно-сосудистого риска / Т.Н. Тимофеева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. №6. Ч. 1. С. 15–24.
2. Результаты мониторинга артериальной гипертензии среди населения России с 2003–04 по 2005–07 гг. / Т.Н. Тимофеева [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2008. №6. Прил. 1. С. 75.
3. Михин В.П. Перспективы применения Милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией / В.П. Михин, Ф.Е. Хлебодаров // Рос. кардиол. журнал. 2010. №84 (4). С. 158–168.
4. Stanley W.C., Lopaschuk G.D., Hall J., et al. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions *Cardiovasc. Res.* 1997; 33 (2): 243–257.
5. Liepinsh E., Vilskersts R., Loca D., et al. Mildronate, an Inhibitor of Carnitine Biosynthesis, Induces an Increase in Gamma-Butyrobetaine Contents and Cardioprotection in 8 Isolated Rat Heart Infarction. *J. Cardiovascular Pharmacology*: 2006; 48 (6): 314–319.
6. Rupp H., Zarain-Herzberg A., Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure. *Herz* 2002; 27 (7): 621–636.
7. Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y.M., Oganov R.G. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of long-term clinical trial, *Seminars in Cardiology*. 2010. Vol. 16. N2.
8. Dzerve V., et al. Partial fatty acid oxidation (pFOX) inhibition increases the exercise tolerance of patients with peripheral arterial disease: the Mildronate study, *Seminars in Cardiovascular Medicine*, 2011; 17:3.
9. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга / Ю.Л. Ханин. Л.: ЛенНИИ физич. культуры, 1976. 411 с.
10. Оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: Сиэтловский опросник качества жизни. Режим доступа: <http://www.doctorrzaev.ru/Media/ESBY/SAQ%202.pdf>

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

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 анало-

гом 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 активизирует 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 неописанная система передачи нервных импульсов – ГББ-ергическая система, которая обеспечи-

вает 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 (перемежающаяся 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 применять 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[®] 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

Новые подходы к ведению больных остеоартрозом в реальной клинической практике



Алексеева Л.И.
 Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН,
 г. Москва

В статье представлены данные по ведению больных с остеоартрозом. Описаны последние рекомендации, созданные комитетом Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO). В рекомендациях предложена очередность применения всех имеющихся методов лечения этого заболевания, подчеркнута необходимость сочетанного применения немедикаментозных и фармакологических методов лечения.

Понимание остеоартроза (ОА) как болезни прежде всего суставного хряща ушло в прошлое, и теперь ОА рассматривается как органное поражение, т.е. заболевание всего сустава, при котором в патологический процесс вовлекаются все компоненты сустава: хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, связки, капсула, мышцы [1]. Метаболические и структурные изменения, происходящие в различных тканях сустава и обуславливающие его прогрессирование, отражают не только сложность патогенеза ОА, но и определяют гетерогенность самого заболевания, на которую в свою очередь влияют различные факторы риска развития болезни – возраст, пол, наследственная предрасположенность, избыточный вес, травма, профессиональные факторы, сопутствующие заболевания и другие. В настоящее время полагают, что ОА, или остеоартрит, представляет собой не единую болезнь, а, скорее, синдром, объединяющий различные фенотипические субти-

пы болезни. Совсем недавно были выделены некоторые фенотипы ОА, включая метаболический, возрастной, связанный с избыточной нагрузкой на суставы [2]. И, конечно, такое понимание ОА поднимает вопрос о необходимости создания рекомендаций для каждого фенотипа ОА, поскольку ведение больных ОА до сих пор остается сложным из-за противоречивых данных, содержащихся в уже имеющихся многочисленных рекомендациях по лечению ОА. Возможное объяснение этого противоречия как раз и лежит в многообразии форм ОА. И действительно, во всех мета-анализах и обзорах, на основе которых создаются рекомендации по лечению ОА, констатируется высокая гетерогенность популяции больных, включенных в исследования, которая сама по себе может влиять на эффективность тех или иных средств для лечения ОА.

Вместе с тем до сих пор лечение ОА направлено прежде всего на симптомы болезни, т.е. на уменьшение боли и улучшение функционально-

го состояния суставов. Симптоматическое воздействие достигается комбинацией нефармакологических и медикаментозных методов, изложенных в многочисленных рекомендациях. Но снижение выраженности симптомов болезни не единственная цель лечения, и прежде всего хотелось бы добиваться предотвращения или ограничения прогрессирования заболевания и в конечном счете улучшения качества жизни больных.

Первые рекомендации по лечению больных ОА крупных суставов были предложены экспертами Американского колледжа ревматологов в 1995 году. Далее, по мере появления новых методов лечения появились европейские рекомендации по лечению ОА коленных, тазобедренных и суставов кистей [3–5]. Немного позже были опубликованы совместные рекомендации, предложенные европейскими учеными и экспертами Американского общества по изучению ОА [6–8] (табл. 1).

И только в 2014 г. появляются



Таблица 1. **Рекомендации по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов**

Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR)	Рекомендации Американского общества по изучению ОА (OARSI)
2003 г.	2008 г.
1. Нефармакологические методы: изменение образа жизни, снижение веса, ЛФК, коррекция статики (коленные ортезы, хождение с тросточкой)	1. Нефармакологические методы: изменение образа жизни, снижение веса, ЛФК, аэробные и водные упражнения, коррекция статики (коленные ортезы, стельки ортопедические, хождение с тросточкой), ИРТ
2. Неопиодные анальгетики (ацетоминофен)	2. Неопиодные анальгетики (ацетоминофен до 4 г/день)
3. Локальная терапия на основе НПВП и капсаицина	3. Селективные и неселективные НПВП в наименьшей эффективной дозе, не длительно
4. ЦОГ-2 селективные НПВП и неселективные НПВП в комбинации с гастропротективными агентами	4. Локальная терапия на основе НПВП и капсаицина
5. Структурно-модифицирующие препараты (хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, неомыляемые соединения авокадо/соя, диацериин и гиалуроновая кислота)	5. В/с гиалуронаты, глюкокортикоиды
6. В/с введение глюкокортикоидов при наличии суставного выпота	6. Симптом- и структурно-модифицирующие препараты (хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, диацериин)
7. Хирургическое лечение	7. Хирургическое лечение

рекомендации OARSI [9], в которых сделана попытка индивидуализировать лечение больных ОА коленных суставов. Выделены определенные фенотипы ОА в зависимости от локализации процесса: поражение только коленных суставов или генерализованный процесс (не менее трех суставных групп) и с учетом наличия или отсутствия коморбидности (табл. 2) и на основании такого разделения предложен дифференцированный подход к лечению (табл. 3). Лечебные методы эксперты разделили на 3 группы: рекомендуемые, неопределенные и не рекомендуемые. Рекомендуемые фармакологические методы лечения для выделенных фенотипов ОА включали парацетамол, пероральные селективные и стандартные НПВП, дулоксетин и локальные средства: капсаицин и мази, гели, содержащие НПВП.

Для диацереина, неомыляемых соединений авокадо/сои рекомендации были отнесены к разряду неопределенных и только ризендронат рассматривался как не рекомендуемый способ лечения ОА. Глюкозамин (Га) и хондроитин сульфат (ХС) не рекомендовались с целью замедления сужения суставной щели вопреки существующим доказательствам, симптоматическое действие этих препаратов было оценено как

Таблица 2. **Фенотипическая классификация ОА**

Локализация ОА	ОА только коленных суставов: манифестный ОА одного или 2-х коленных суставов Генерализованный ОА: манифестный ОА коленных суставов + другие суставы (тазобедренные, суставы кистей, позвоночника и др.)
Коморбидность	Нет коморбидности: пациенте ОА, не имеющий коморбидных состояний, отражающихся на здоровье Коморбидность: пациент с ОА, имеющий коморбидные состояния, отражающиеся на здоровье: диабет, гипертония, сердечно-сосудистые болезни, почечная недостаточность, желудочно-кишечное кровотечение, депрессия, физические повреждения, ограничивающие активность, включая ожирение Умеренный коморбидный риск: пациент с ОА, имеющий диабет, пожилой возраст, гипертонию, сердечно-сосудистые болезни, почечную недостаточность, ЖКТ осложнения, физические повреждения, ограничивающие активность, включая ожирение Высокий коморбидный риск: пациент с ОА, имеющий ЖКТ кровотечение, инфаркт миокарда, хроническую почечную недостаточность и др.

неопределенное, хотя размер анальгетического эффекта для них достаточно высок, что послужило основанием включить эти лекарственные средства в рекомендации, созданные EULAR [3–5]. Вместе с тем в рекомендации OARSI 2014, ACR 2013 and NICE 2013 эти препараты не включены. Несколько ранее, в 2008 г., OARSI опубликовал рекомендации, в которых назначение Га и ХС ограничивалось только 6 месяцами, если за это время не достигалось симптоматического действия.

Не обсуждался вопрос о наличии у этих препаратов структурно-модифицирующего действия, хотя уже были проведены двойные слепые плацебо-контролируемые длительные исследования, показавшие их потенциальный структурно-модифицирующий эффект, который достигается только при их назначении в течение 2–3 лет [10–13]. В 2010 г. Zhang с соавт. [8] опубликовали обновленные рекомендации по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов, в которых указывался наи-

высший уровень доказательности для ХС и глюкозамин сульфата (Ia) и немного более низкий для глюкозамин гидрохлорида (Ib). Размер анальгетического эффекта (ES; 95% CI) для ХС составил от 0,75 (0,50, 1,01), для глюкозамина – 0,58 (0,30, 0,87) по сравнению с плацебо.

По мнению экспертов OARSI, «неопределенные рекомендации» относительно ХС и Га не следует рассматривать как отрицательные, которые могут исключить применение ХС и Га. При определении стратегии лечения требуется взаимодействие врача и пациента с учетом возможных нежелательных явлений, индивидуальных характеристик больного, наличия сопутствующих заболеваний и т.д. В этом смысле назначение ХС и/или Га имеет свои преимущества, поскольку эти препараты обладают хорошим профилем безопасности, особенно это важно у пожилых коморбидных больных, имеющих противопоказания к длительному приему НПВП или парацетамола, тем более что мета-анализы и плацебо-контролируемые рандомизированные исследования показали, что на фоне приема ХС и/или Га снижается суточная потребность НПВП, а это своего рода профилактика побочных реакций и еще одно подтверждение наличия у

ХС и Га анальгетических и противовоспалительных свойств.

Клинические данные по большей эффективности комбинации этих препаратов, полученные в последние 2–3 года, предполагают аддитивный механизм их действия. Так, в исследовании, проведенном в Америке [14], было отмечено, что комбинация глюкозамин гидрохлорида (ГГ) и ХС по анальгетическому действию превосходила плацебо у больных с умеренной и выраженной болью. В настоящее время показано, что такая комбинация имела одинаковую эффективность с целекоксибом после 6 месяцев лечения больных ОА коленных суставов с умеренными или сильными болями в суставах [15].

В последнее время появились доказательства влияния такой комбинации на прогрессирование ОА. Pelletier et al. [16] показали, что при приеме комбинации ХС и ГГ через 24 месяца была меньшая потеря объема хряща по сравнению с больными, не принимавшими такую комбинацию, по данным qMPT. Авторы заключили, что комбинация ХС и Га замедляет прогрессирование ОА, т.е. обладают структурно-модифицирующим эффектом, который определяется на qMPT и не выявляется при рентгенографической оценке.

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности Га, ХС и их комбинации, проведенное в Австралии в течение двух лет, показало, что комбинация Га и ХС достоверно замедляла сужение суставной щели коленного сустава, т.е. был продемонстрирован структурно-модифицирующий эффект комбинации этих препаратов [17].

В июле 2014 г. [18] был опубликован алгоритм ведения больных ОА коленных суставов в реальной клинической практике, отражающий последовательно основные принципы лечения ОА, созданный комитетом, состоящим из ученых разных стран, Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO), учитывающий эффективность и безопасность лечебных мероприятий.

Лечение больных ОА должно включать комбинацию немедикаментозных и фармакологических методов. Образовательные программы должны ориентировать больного на изменение образа жизни, прежде всего снижение избыточного веса (не менее 10% от первоначального веса), разгрузку суставов, разъяснить способы защиты суставов и их правильного использования.

Таблица 3. **Рекомендации для нехирургического лечения ОА**

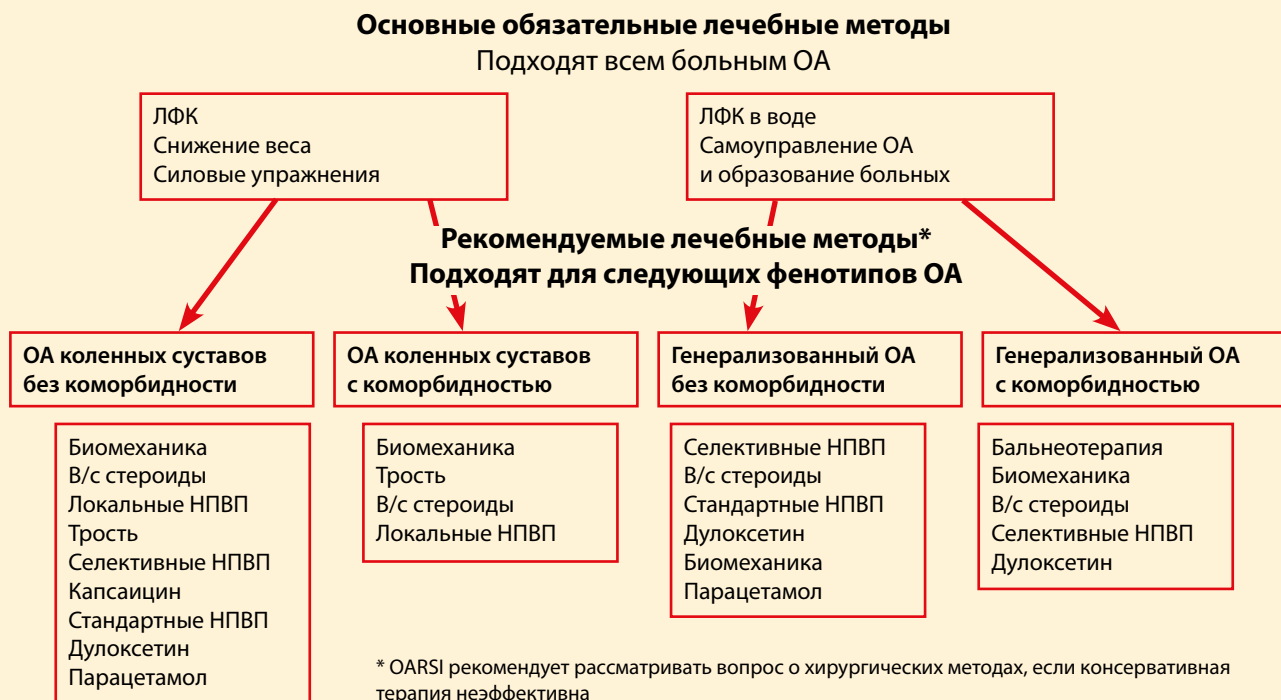




Таблица 4. **Основные принципы лечения ОА коленных суставов**

Комбинация нефармакологических и фармакологических методов

Информация/образование больных
Снижение веса при избыточной массе тела
Лечебная физкультура (аэробные, силовые упражнения)

Шаг 1

Основное лечение

Если симптоматический ОА

Парацетамол на регулярной основе
или
SYSADOA: глюкозамин сульфат и/или хондроитин сульфат или их комбинация ± парацетамол

Если все еще симптоматический ОА

Локальные НПВП
или
Капсаицин

Рекомендации физиотерапевта

Брейсы
Стельки

Если симптоматический ОА, добавлять в любое время

Ходьба
Термальные методы
Мануальная терапия
Фиксация надколенника
Китайская акупунктура
TENS

Программы должны содержать информацию о природе заболевания и разных методах лечения. Образовательные программы должны убедить больного заниматься лечебной физкультурой, поскольку получены убедительные данные по занятиям лечебной физкультурой в воде, по силовым упражнениям для нижних конечностей, тренировке квадрицепса, аэробным упражнениям. И хотя четких доказательств влияния этих методов на прогрессирование ОА нет, по мнению экспертов такие программы, лучше смешанные, должны быть обязательными для всех больных [19].

Если немедикаментозных методов недостаточно для купирования боли и улучшения функционального статуса, добавляются фармакологические методы лечения ОА (табл. 4) либо в виде монотерапии, либо, при недостаточной эффективности, в виде комбинации препаратов для более быстрого достижения удовлетворительного клинического эффекта (шаг 1).

При небольших болях в суставах рекомендуется парацетамол в суточной дозе не больше 3,0 г и/или ХС, Га или их комбинация из-за их эффективности и высокой безопасности. По другим медленно действующим препаратам, по мнению экспертов, доказательства более скудны, хотя

накапливаются данные об эффективности дияцеина, неомыляемых соединениях авокадо/соя, появятся результаты по некоторым антиостеопоротическим препаратам.

Впервые обосновывается участие физиотерапевта, который оценивает функциональный статус больного, обращая особое внимание на отклонения оси суставов, поскольку варусная и вальгусная деформации являются признанными факторами риска не только развития, но и прогрессирования ОА. Использование надколенников и стелек улучшает биомеханику сустава, и, как следствие, уменьшается боль в суставах, улучшается их функция, а длительное их применение даже замедляет прогрессирование процесса [19].

Если после назначенного базового лечения боль в суставах продолжается, одновременно с немедикаментозными методами можно добавлять локальные средства, эффективность которых установлена во многих исследованиях. Локальные НПВП обладают лучшей ЖКТ безопасностью по сравнению с пероральными НПВП, но чаще вызывают кожные побочные реакции.

Члены комитета рекомендуют при неудовлетворительном симптоматическом эффекте переходить к следующему шагу 2. И здесь основная роль традиционно принадлежит

НПВП. Известно, что и селективные и неселективные НПВП обладают преимуществом по сравнению с парацетамолом по действию на симптомы болезни, размер эффекта на боль составляет до 0,29 (0,22–0,35) [20], т.е. в 2 раза превосходит эффект парацетамола. И хотя сравнения НПВП с Га или ХС не выявили различия в их эффективности по влиянию на боль и функцию суставов, члены комитета пришли к мнению, что НПВП нужно рекомендовать больным с выраженной болью, особенно когда SYSADOA (глюкозамин сульфат и/или хондроитин сульфата и/или их комбинации) не дают нужного эффекта. С другой стороны, при использовании SYSADOA в качестве базовой терапии уменьшается потребность в НПВП. По данным систематических обзоров, эффективность неселективных и селективных НПВП примерно равная, поэтому выбор НПВП зависит от профиля безопасности препарата, сопутствующих заболеваний пациента и его состояния. ЦОГ-2 селективные НПВП ассоциируются с меньшей частотой язвообразования, тем не менее риск нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с плацебо увеличивается, хотя не так высоко, как при использовании неселективных НПВП [21]. В связи с

этим члены комитета полагают, что даже при нормальном риске ЖКТ осложнений врачи должны рассматривать возможность назначения ИПП и при сочетании с селективными НПВП. У больных с высоким риском нежелательных явлений со стороны ЖКТ нужно избегать назначения неселективных НПВП, а селективные сочетать с ИПП. При сочетанном применении аспирина со стандартными НПВП тоже увеличивается риск нежелательных явлений со стороны ЖКТ, в этом случае селективные НПВП частично улучшают толерантность со стороны ЖКТ, а сочетание их с ИПП еще больше снижает риск таких осложнений.

И стандартные (кроме naproxen), и селективные НПВП увеличивают риск серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Учитывая данные мета-анализа 638 рандомизированных исследований [21] комитет рекомендует избегать назначения коксибов, диклофенака и ибупрофена у больных с высоким кардиоваскулярным риском. Кроме того, нельзя назначать ибупрофен вместе с аспирином из-за их фармакодинамического взаимодействия. Необходимо учитывать, что НПВП могут повышать артериальное давление, ухудшать течение сердечной недостаточности, вызывать почечную дисфункцию.

НПВП нельзя назначать больным с хроническим заболеванием почек при сниженном клиренсе креатинина <30 мл/мин.

При продолжающихся болях или при наличии противопоказаний для НПВП следует рассматривать вопрос о применении внутри/суставного (в/с) лечения. Мнение о препаратах гиалуроновой кислоты противоречиво, данные последнего мета-анализа говорят о небольшом размере эффекта, составляющем 0,34 (0,22–0,46), однако очень важно, что позитивный эффект сохраняется в течение 6 месяцев [22]. Необходимо также учитывать, что в/с введение препаратов гиалуроновой кислоты в целом безопасно, хотя и сообщается о редком развитии псевдоартрита, особенно при использовании высокомолекулярных препаратов. Кроме того, введение гиалуроната дает длительное облегчение боли по сравнению с введением стероидов и может отодвинуть необходимость эндопротезирования сустава. В недавнем исследовании показано, что гиалуроновая кислота по обезболивающему действию сходна с НПВП [23], поэтому она может быть хорошей альтернативой у пожилых больных или у больных с высоким риском НПВП осложнений.

При наличии выпота в суставе можно применять стероиды, хотя

эта рекомендация скорее теоретическая. Стероиды обладают большей эффективностью по сравнению с гиалуронатами, но только в течение первой недели после введения и длительность такого эффекта небольшая и составляет от 1 до 3 недель [24].

Последние фармакологические попытки (шаг 3) предпринимаются у больных – кандидатов на эндопротезирование. Комитет рекомендует назначать трамадол, но размер эффекта небольшой и часто отмечаются нежелательные явления. В нашей стране этот препарат не может назначаться. При длительной хронической боли возникает центральная сенситизация, в этом случае можно использовать антидепрессанты. Результаты 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали хороший эффект дулоксетина в течение 13 недель применения, но были отмечены частые нежелательные явления, включая тошноту, сухость во рту и др. Для назначения этих препаратов необходимо обследование больного для выявления признаков центральной сенситизации и в этих случаях нужно назначать дулоксетин больным с неадекватным ответом на НПВП [25]. Если болевой синдром не поддается терапевтическим воздействиям, если значительно ухуд-

Таблица 5. **Рекомендуемое лечение при персистирующей боли**

Шаг 2

Если все еще симптоматический ОА или боль усилилась

Интермиттирующий или постоянный (длительными курсами) прием НПВП

Нормальный ЖКТ риск	Повышенный ЖКТ риск	Повышенный КВЗ риск	Повышенный почечный риск
Неселективные НПВП с ИПП	ЦОГ-2 селективные НПВП с ИПП	Предпочтительно naproxen	Избегать НПВП
ЦОГ-2 селективные НПВП, по требованию ИПП	Избегать неселективных НПВП	Избегать высоких доз диклофенака и ибупрофена (особенно в сочетании с низкими дозами аспирина)	
		Осторожно с другими неселективными НПВП	
		Избегать селективных НПВП	

Если все еще симптоматический ОА

↓
в/с гиалуронат
в/с кортикостероиды



Таблица 6. **Последние фармакологические попытки**

Шаг 3

Короткие курсы слабых опиоидов
Дулоксетин

Шаг 4

Управление последней стадией ОА и хирургические методы

Если очень интенсивная боль и плохое качество жизни

Эндопротезирование сустава
Эндопротезирование отдельных частей сустава

Если есть противопоказания к операции

Опиоидные анальгетики

шается качество жизни, необходимо оперативное лечение.

Таким образом, впервые предложена схема лечения больных ОА коленных суставов, основанная не только на жестких принципах дока-

зательной медицины, но и на мнении экспертов – практикующих врачей разных стран, имеющих непосредственный опыт лечения больных ОА. В этой схеме используются все немедикаментозные и фармаколо-

гические методы, применяемые при лечении ОА, и большинство предлагаемых методов основываются на имеющихся доказательствах эффективности. Алгоритм обосновывает комбинации ХС и ГГ. ■

Список литературы

1. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis – a disease of the joint as an organ // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64. P. 1697–707.
2. Conaghan P.G. Osteoarthritis in 2012: parallel evolution of OA phenotypes and therapies // *Nat Rev Rheumatol.* 2013. Vol. 9. P. 68–70.
3. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // *Ann Rheum Dis.* 2003. Vol. 62. P. 1145–55.
4. Zhang W., Doherty M., Arden N. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // *Ann Rheum Dis.* 2005. Vol. 64. P. 669–81.
5. Zhang W., Doherty M., Leeb B.F. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // *Ann Rheum Dis.* 2007. Vol. 66. P. 377–88.
6. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence // *Osteoarthritis Cartilage.* 2007. Vol. 15. P. 981–1000.
7. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II. OARSI evidence-based, expert consensus guidelines // *Osteoarthritis Cartilage.* 2008. Vol. 16. P. 137–62.
8. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. Vol. 18. P. 476–99.
9. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2014. Vol. 22. P. 363–88.
10. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial // *Lancet.* 2001. Vol. 357. P. 251–6.
11. Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study // *Arch Intern Med.* 2002. Vol. 162. P. 2113–23.
12. Michel B.A., Stucki G., Frey D. et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. P. 779–86.
13. Kahan A., Uebelhart D., De Vathaire F. et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60. P. 524–33.
14. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L., Klein M.A., O'Dell J.R., Hooper M.M. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis // *N Engl J Med.* 2006. Vol. 354. P. 795–808.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Практическая медицина», Том 2, 3 (88) май 2015 г., стр. 77–83.

Ученые вырастили крошечное «сердце» в лаборатории

Сотрудникам Калифорнийского университета в Беркли удалось вырастить крошечное «сердце». Согласно данным, представленным в журнале *Nature Communications*, полученная из стволовых клеток система имитирует сокращение сердечной мышцы. Другими словами, «сердце», полученное в лабораторных условиях, может биться.

Несмотря на то, что это не первое «сердце», которое получили ученые, авторы нового исследования отмечают, что они значительно улучшили систему. Теперь «сердце» точнее реагирует на сигналы, влияющие на дифференциацию клеток. Таким образом, ученые смогут эффективнее контролировать работу системы. «Мы считаем, что это первый пример, иллюстрирующий процесс развития человеческого сердца *in vitro*. Технология позволит исследовать лекарства, прием которых сопровождается нарушением работы органа, а также поможет определить препараты, которые могут быть опасны во время беременности», – считает ведущий автор исследования Кевин Хили (Kevin Healy).

Для получения «сердца» ученые использовали плюрипотентные стволовые клетки, которые могут давать начало любым типам клеток. Авторы исследования подобрали химические сигналы, воздействие которых запустило процесс образования различных клеток сердца, в частности, кардиомиоцитов – клеток сердечной мышцы. Через некоторое время слой клеток стал образовывать 3D-структуру. Примечательно, что внутри «сердца» располагались мышечные клетки, а на периферии – клетки, образующие соединительную ткань.

«Мы предполагаем, что эти микроскопические сердца повторяют раннюю стадию эмбрионального развития органа. Полученные системы можно использовать для того, чтобы изучать опасные препараты, которые могут привести к развитию порока сердца», – добавили авторы исследования.

Tiny Beating Hearts Grown In The Lab
Scientists can grow some pretty amazing things in the lab these days. From penises to burgers, spinal cords to mini brains, tissue culture has been improving exponentially in recent years. Now, scientists have created a system that allows them to successfully grow tiny beating «hearts» from stem cells, complete with microscopic chambers.

IFL Science

Короткие прогулки полезны для сосудов

Когда человек сидит в течение 6 часов подряд, приток крови к его ногам уменьшается. Улучшить кровоток помогает недолгая прогулка. Всего 10 минут ходьбы достаточно, чтобы спастись от негативных последствий. К такому выводу пришли исследователи из Медицинской школы Университета Миссури, передает *Business Standard*.

Специалисты оценили состояние сосудов 11 здоровых молодых мужчин до и после того, как те провели много времени сидя. Ученые установили: после 6 часов за рабочим столом кровоток в подколенной артерии значительно ухудшался. Затем исследователи попросили участников прогуляться.

Эксперимент показал, что за 10 минут ходьбы нарушенные функции сосудов восстанавливались, и кровоток улучшался. Между тем, специалисты из Института Реабилитации Торонто утверждают: даже час физических упражнений не спасет от последствий сидячего образа жизни.



Иммунный сбой оказался связан со сложными случаями гипертонии

Гипертония повышает риск сердечного приступа, инсульта и почечной недостаточности. К сожалению, ее не всегда удается контролировать и до сих пор врачи не знают, что вызывает гипертонию у большинства людей, отмечает *Medical Express*.

В 15-20% случаев гипертония не поддается медикаментозному контролю. Но, как показали недавно проведенные на животных эксперименты, стимуляция иммунной системы может провоцировать гипертонию. А вот подавление иммунного ответа способно восстановить кровяное давление и привести его в норму.

Иммунные В-клетки вырабатывают излишек антител в ответ на внешние факторы вроде обилия соли в рационе и стресса. Данные антитела осаждаются в сосудах, делая их менее гибкими и нарушая их целостность. Поэтому мыши, лишённые взрослых В-клеток, были защищены от гипертонии. Блокирование активности клеток приводило к нормализации давления.

Источник: *Meddaily.ru*

ЖИЗНЬ ДОКАЗЫВАЕТ

ОКС*

ОКС*



*ОКС – 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, принимавших 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 терапии 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, ретинальное), 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 антитромбоцитарный 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 антитромбоцитарную 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 эСНСИ, 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

Разработана вакцина от повышенного давления

Возможно, скоро людям с высоким кровяным давлением не придется ежедневно принимать таблетки. Ученые предложили новый тип лечения гипертензии – ДНК-вакцины (или генные вакцины). Они нацелены на ангиотензин II – гормон, вызывающий констрикцию (сужение) кровеносных сосудов и тем самым повышающий кровяное давление и нагрузку на сердце.

Механизм действия вакцины совпадает с работой ингибиторов АПФ (ангиотензинпревращающего фермента) – это вазодилатация, или расслабление сосудов. Подобные вакцины тестировались и ранее, но их действие было слишком непродолжительным, и они давали ряд побочных эффектов.

В нынешнем исследовании крысам с повышенным давлением три раза за две недели вводили вакцину. Это снизило крысиное артериальное давление на период до полугода, а также сократило повреждения тканей сердца и кровеносных сосудов, вызванных гипертонией. Ущерба другим органам не было обнаружено.

Соавтор исследования профессор Университета Осаки (Osaka University) Хиронори Накагами (Hironori Nakagami) считает, что вакцина может быть очень эффективна в борьбе с несоблюдением предписаний, которое представляет собой одну из главных проблем в лечении пациентов с гипертонией.

Конечная цель вакцины – идеальный контроль над кровяным давлением. Она может оказаться идеальным вариантом для развивающихся стран в силу меньшей дороговизны по сравнению с лекарствами, понижающими давление.

Future vaccine may help lower blood pressure long-term

A DNA vaccine helped lower blood pressure for up to six months, reduced tissue damage to the heart and blood vessels associated with hypertension in rats, investigators report. If future research shows the vaccine is a viable treatment option in humans, it could improve high blood pressure levels.

Science Daily



Немецкие ученые доказали: то, что ест человек каждый день, напрямую влияет на риск инфаркта

Как сообщает ИА «REGNUM», привычное питание является, по их мнению, определяющим фактором развития сердечной аномалии. За основу немецкие эксперты взяли данные ранее проводимого исследования.

Тогда участие приняли более 20000 человек из Норфолка. Изучался образ жизни людей и их здоровье. Выяснилось: только 1,7% людей, питавшихся правильно, пострадали от инфаркта. То есть здоровое питание реально спасало от проблем.

Эксперты подчеркивают: здоровое питание, минимум спиртного и отсутствие в жизни сигарет снижают риск инфаркта на 50%. При этом прочие факторы влияния отходят на второй план. Специалисты напоминают, что часто инфаркт вызван закупоркой тромбом артерии. А данный тромб – итог любви к жирной пище, дефицита в рационе овощей, фруктов и злаковых.

Исход инфарктов нередко печален. Лишь 50% пациентов доживают до прибытия в стационар и оказания им помощи. От осложнений погибает еще треть госпитализированных. Как правило, жертвами инфаркта становятся мужчины 35-60 лет и женщины, пережившие менопаузу. До менопаузы сосуды спасают природные гормоны.

Источник: Meddaily.ru

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

SANOFI 

Спонсоры:



Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
анестезиология,
гастроэнтерология, неврология,
эндокринология,
педиатрия, гинекология

**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 www.chil.kz

 **Индап**[®]
индапамид

Свобода выбора
В КОНТРОЛЕ АД!

Не влияет
на уровень
липидов,
глюкозы

Выбор дозы и формы выпуска – УДОБСТВО ТИТРАЦИИ

Оказывает действие:

- ✓ Вазодилатирующее
- ✓ Снижение дисфункции эндотелия
- ✓ Снижение микроальбуминурии
- ✓ Увеличение выделения Na и Cl с мочой
- ✓ Регрессия гипертрофии левого желудочка
- ✓ В комбинации усиливает действие β-блокаторов, БКК, ИАПФ



Одна таблетка содержит 0,625 мг и 1,25 мг индапамида.

Одна капсула содержит 2,5 мг индапамида.

Показания к применению

Артериальная гипертензия

Способ применения и дозы

Индап[®] (таблетка и капсула) принимают по 0,625 мг; 1,25 мг; 2,5 мг 1 раз в сутки, утром до еды, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Индап[®] 0,625 мг применяется в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, Индап[®] 1,25 мг и 2,5 мг – в монотерапии и в комбинации. Максимальная суточная доза 2,5 мг, более высокие дозы усиливают диуретический эффект Индапа[®].

Побочные действия

При приеме препарата возможны: макулопапулезная сыпь, тошнота, рвота, пурпура, утомляемость, головокружение, ортостатическая гипотензия, гипокалиемия, гипонатриемия, гиперурикемия, гипергликемия, гипохлоремия, возможны аллергические реакции.

Противопоказания

Тяжелые формы недостаточности функции почек, печени, гипокалиемия, повышенная чувствительность, дети до 18 лет, беременность и период лактации.

Лекарственные взаимодействия при одновременном применении Индапа[®]

- с препаратами лития – возможно повышение концентрации лития;
- с астемизолом, бепридиллом, эритромицином, галофантрином, сультопридом, терфенадином, винкамином – повышается вероятность возникновения полиморфной желудочковой тахикардии;
- с НПВС – возможно снижение антигипертензивного действия;

- с ингибиторами АПФ, баклофеном, трициклическими антидепрессантами – усиление антигипертензивного действия Индапа[®];
- повышенный риск возникновения гипокалиемии при применении с амфотерицином В, глюко- и минералокортикоидами, тетракозактидом, сердечными гликозидами, слабительными средствами.

Особые указания

При длительном применении могут развиваться электролитные нарушения, рекомендуется контролировать уровень калия, натрия, мочевой кислоты в крови. Не влияет на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами.

Условия отпуска из аптек – по рецепту

Перед назначением и применением изучите инструкцию по медицинскому применению.

Производитель ПРО. МЕД. ЦС Прага а. о., Чешская Республика

За дополнительной информацией обращаться по адресу: ТОО «PRO.MED. CS», г. Алматы, пр. Достык, 132, оф. 9, тел.: 8 (727) 260-89-36, факс: 8 (727) 260-89-36, e-mail: marketing@promed.cs, www.indap.ru

PK-ЛС-5№ 010136 от 07.06.2012 г. PK-ЛС-5№ 019762 от 26.03.2013 г. PK-ЛС-5№ 019763 от 26.03.2013 г. Разрешение на рекламу № 4527 от 28.12.2013 г.

 PRO.MED.CS
Praha a.s.