

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован в Министерстве связи
и информации РК
№12055-Ж, свид. о перерегистрации
от 14.10.2011 г.
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.
Периодичность: 1 раз в месяц
Территория распространения:
Республика Казахстан.

Выпускающий редактор:
Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
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)
Кайшибаев Н. 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)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Шматова Ольга,
Карманова Нуртолкын

Технический редактор:
Орлова Светлана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка на источник
обязательна.

Ответственность за достоверность информации несут
авторы и рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050059, Республика Казахстан.
г. Алматы, мкр. «Самал-1», д.23, оф.13
Тел: +7(727)327 72 45, факс: +7 (727) 263 22 46
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Geron»
г. Алматы пр. Сейфуллина, 458/460

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал

№ 1(5), 2012

Кардиология. Ревматология

Уважаемые читатели!

Серию тематических журналов
«Человек и Лекарство –
Казахстан», традиционно,
мы начинаем с номера
«Кардиология. Ревматология».
Журнал сохраняет свою прак-
тическую направленность и
публикует статьи ведущих
специалистов Казахстана и СНГ,
освещающих актуальные пробле-
мы диагностики, лечения и про-
филактики основных заболеваний
сердечно-сосудистой системы.

В 2012 году планируется выход
новых направлений издания –
«Пульмонология. Аллергология»
и «Педиатрия».

Это номер журнала содержит
много интересных материалов, но особенно хотелось бы обратить ваше
внимание на интервью с директором НИИ кардиологии и внутренних
болезней проф. Беркинбаевым С. Ф. на тему: «Кардиохирургия: прорыв в
технологиях» и с главным ревматологом МЗ РК Тогизбаевым Г. А.:
«Ревматология Казахстана: время перемен».

Для практических врачей несомненный интерес представляют реко-
мендации ВНОК по эффективности и безопасности лекарственной
терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосуди-
стых заболеваний.

Мы рады сообщить, что журнал «Человек и Лекарство – Казахстан»
стал информационной площадкой Общественного объединения
врачей-ревматологов Казахстана и будет освещать все мероприя-
тия, проходящие под эгидой объединения, приказы и рекомендации по
диагностике и лечению основных ревматических заболеваний. В этом
номере, вы найдете Приказ МЗ РК об утверждении Положения об
организациях, оказывающих ревматологическую помощь населению
Республики Казахстан.

Мы выражаем огромную признательность всем авторам от редак-
ции и наших читателей. Очень приятно, что выход нашего номера
совпал с весенним праздником – 8 Марта.

От коллектива редакции поздравляем вас, милые женщины, с этим
праздником!

Желаем вам, вашим родным и близким, вашим пациентам здоровья,
счастья, благополучия и процветания!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

ЛИЧНОСТЬ

Кардиохирургия: прорыв в технологиях.

Интервью с директором НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК

проф. Беркинбаевым С. Ф. 6

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной
и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендации ВНОК, 2011 г. 9

Кардиоваскулярная профилактика. Рекомендации ВНОК, 2011 г. 16

Небиволол и Пересмотр рекомендаций Европейского общества по гипертензии (ESH) 23

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Модификация сердечно-сосудистого риска у больных

с артериальной гипертензией. *Жаринов О. И.* 26

Позиция сартанов в лечении АГ на основе доказательств

по результатам клинических исследований. *Карпов Ю. А.* 32

Место тиазидных диуретиков в лечении артериальной гипертензии:

фокус на Индапамид. *Сармасаева А. М.* 36

Сравнительный мета-анализ эффективности сартанов

при лечении артериальной гипертензии. *Барышникова Г. А.* 40

Опыт применения препарата «Амлотоп» в лечении

артериальной гипертензии у больных пожилого возраста. *Кайрбеков А. К.* 44

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД

Сравнительная эффективность титотриазолина и мельдония у больных

стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса:

результаты проспективного открытого сравнительного рандомизированного параллельного

исследования. *Сиренко Ю. Н., Радченко А. Д., Михеева К. В., Рековец О. Л., Бабич П. Н.* 48

Применение Кудесана у больных ишемической болезнью сердца

со стабильной стенокардией. *Харченко А. В., Шарова В. Г.* 54

Ошибки в диагностике и лечении острых коронарных синдромов. *Иркин О. И.* 60

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический разбор: на приеме пациентка с ожирением. *Недогода С. В.* 64

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Российская программа ОРИГИНАЛ: первые результаты. *Карпов Ю. А., Кисляк О. А.* 68

Телмисартан у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением: влияние на артериальное давление, липидный профиль и факторы воспаления. <i>Баженова Е. А., Беляева О. Д., Березина А. В., Каронова Т. Л., Лукина А.Е., Каравани А.В., Нутфуллина Т.Х., Николайчук Е.И., Большакова О.О., Беркович О. А., Баранова Е. И., Шляхто Е. В.</i>	72
---	----

Прогресс в клинической электрокардиологии: новые биомаркеры, информационные технологии и средства измерения. <i>Чайковский И. А.</i>	77
--	----

ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ И НОВЫЕ РЕШЕНИЯ

Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА, 2011 г.	80
Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: старые проблемы и новые решения. <i>Гиляров М. Ю., Сулимов В. А.</i>	86

ИНТЕРВЬЮ И КОММЕНТАРИИ

Оптимальный выбор диуретика у кардиологического больного. <i>Мареев В. Ю.</i>	90
Точка зрения. <i>Чазова И. Е.</i>	95
Лечение АГ в условиях повседневной практики. <i>Потешкина Н. Г.</i>	96

ОБЗОРЫ

Магний и оротовая кислота – два из наиболее важных компонентов для регуляции функций нервной и мышечной систем организма. <i>Ярош А. К.</i>	98
---	----

РЕВМАТОЛОГИЯ

Ревматология Казахстана: время перемен. <i>Тогизбаев Г. А.</i>	104
Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 14 марта 2011 года № 132.....	110
Республиканское совещание главных внештатных ревматологов регионов	113
Антология болевого синдрома в ревматологии. <i>Лигачева Н.</i>	114
Ревматоидный артрит с позиции доказательной медицины. <i>Сейсенбаев А. Ш.</i>	116
Современные представления о патогенезе и лечении остеоартроза. <i>Габдулина Г. Х., Сейсенбаев А. Ш., Бижигитов Ж. Б., Аманжолова А. С., Есеркепова Г. С., Калиева Г. А.</i>	121
Проблемы диагностики и лечения системной красной волчанки в Казахстане. <i>Исаева Б. Г., Кайыргали Ш. М.</i>	124

КОНГРЕССЫ. КОНФЕРЕНЦИИ. СЕМИНАРЫ

Мастер-класс по лечению сердечно-сосудистых заболеваний	126
Путь к сердцу – через диалог	132
Российский Национальный конгресс кардиологов.....	138

КАРДИОХИРУРГИЯ: прорыв в технологиях

Развитие кардиологической службы улучшило ситуацию с сердечно-сосудистыми заболеваниями



– Салим Фархатович, как Вы оцениваете ситуацию в нашей стране, в чем причины развития этих патологий, каковы тенденции, можно ли говорить об омоложении этих болезней?

– Сердечно-сосудистые заболевания, как и во всем мире, в нашей республике являются причиной номер один в преждевременной смерти. Около половины всех смертей вызваны этими болезнями. В Казахстане, как и на всем постсоветском пространстве, ситуация хуже, чем в развитых странах. Смертность у нас выше. Ежегодно в стране от сердечно-сосудистых заболеваний умирают около 80 тысяч человек, среди которых почти треть – люди трудо-

способного возраста.

Связано это с тем, что был длительный период распада, кризиса, люди испытывали стрессовые ситуации, которые способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Вторая причина – в недостаточном внимании к профилактике как самого медицинского ведомства, так и населения. Многие люди курят, злоупотребляют алкоголем, не занимаются спортом. Все эти факторы способствуют росту заболеваемости.

По регионам ситуация почти одинаковая, и все же несколько выше заболеваемость в Северном Казахстане, Восточно-Казахстанской области, Алматинской, Карагандинской, ниже – в Мангыстауской, Атырауской областях. Что касается омоложения этих

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания – это бич нашего века: от болезней системы кровообращения умирает больше людей, чем от онкологических заболеваний, несчастных случаев, травм и отравлений вместе взятых. Какова ситуация с этими патологиями в нашей стране, как развивается кардиологическая служба и какие перспективы у отечественного здравоохранения в области кардиологии и кардиохирургии? Об этом беседуем с доктором медицинских наук, профессором, директором НИИ кардиологии и внутренних болезней Салимом Фархатовичем БЕРКИНБАЕВЫМ.

болезней, то, возможно, этому способствовал тот факт, что улучшилась диагностика заболеваний, и они стали выявляться в молодом возрасте. Но и сами молодые люди своим нездоровым образом жизни провоцируют сердечно-сосудистые заболевания, особенно заметно это среди девушек, которые начинают курить с юного возраста.

– Повлияла ли на ситуацию с распространением ССЗ реализация государственной программы развития кардиологической службы?

– Да, безусловно. Борьба с сердечно-сосудистыми заболева-

ями, можно сказать, началась с того момента, когда по заданию Президента была принята программа развития кардиологической службы на 2007-2009 гг. В рамках этой программы были открыты Национальный научный кардиохирургический центр на 180 коек в Астане, Научный центр кардиохирургии в Актобе – при Медицинской академии им. М. Оспанова, кардиоцентры в Алматы, Караганде, Шымкенте и других областных центрах. В нашем НИИ также начали функционировать отделения кардиохирургии и интервенционной кардиологии.

Внедрение в клиническую практику в областных центрах и крупных городах методов шунтирования коронарных сосудов, ангиопластики и стентирования заметно повлияли на статистику. Если до 2004 года, пока не открылось кардиохирургическое отделение в Астане, операции проводили только в Научном центре хирургии им. А.Н. Сызганова, то в настоящее время кардиохирургия, а также интервенционная кардиология есть практически во всех областных центрах.

В рамках этой программы подготовлено большое количество специалистов в ведущих клиниках Европы. Также очень много довольно известных докторов приезжали в Казахстан и проводили мастер-классы.

Говорить, что мы достигли полного обеспечения кадров, пока рано. Но за короткий срок клиники почти во всех областных городах получили кардиохирургов.

Что касается нашего НИИ кардиологии и внутренних болезней, то в рамках названной программы мы открыли у себя отделение интервенционной кардиологии – хирургического лечения аритмии сердца. Ежегодно в нашем институте проводят более 800 коронарографий и 300-400 баллонной ангиопластики и стентирования коронарных сосудов, а также 250 имплан-

таций ЭКС и радиочастотной аблации при тяжелых нарушениях ритма сердца.

– Каковы подходы к обучению врачей новыми технологиями? И какие еще методы внедряются в вашем институте и в других клиниках?

– Наши врачи ездили обучаться в Израиль, Литву, Германию, Испанию. Кроме того, в стенах НИИ проводили мастер-классы профессор Йозеф Машура из Словакии, Антон Стафиров из Москвы, Отакар Бочек из Чехии. Думаю, что проведение мастер-классов здесь дает куда больший эффект, чем поездки в другие страны. За рубежом наших неподготовленных специалистов, как правило, не допускают к больным, а здесь, на месте, они могут учиться рядом с опытными хирургами. За рубежом есть смысл посылать наших врачей на усовершенствование, чтобы они обучались чему-то новому в той области, которая им хорошо знакома.

Сейчас мы в институте расширяем виды оказания специализированной помощи пациентам с нарушениями ритма и проводимости сердца. Мы имплантируем 1-2-3-камерные кардиостимуляторы. Осуществляем аблацию источников патологического ритма при множественных наджелудочковых и желудочковых аритмиях.

В рамках государственной программы «Саламатты Қазақстан» до 2015 года идет оздоровление населения, начиная с профилактических мер до радикальных хирургических методов лечения всех сердечно-сосудистых заболеваний. Сейчас страна готова к пересадке сердца в двух научных центрах. В Астане уже проведена операция по имплантации искусственного сердца (вспомогательного левого желудочка). И в нашем НИИ планируется открытие хи-

рургического отделения.

Все это способствует улучшению ситуации. В 2007 году смертность от ССЗ составляла 526 случаев на 100 тыс. населения. А в прошедшем году этот показатель снизился до 407 случаев. Это значительный прогресс.

Есть и такая статистика. В Алматы, Шымкенте, Павлодаре и Караганде налажена круглосуточная работа отделений интервенционной кардиологии, что позволило осуществлять ранние эндоваскулярные вмешательства при остром коронарном синдроме. Минздрав РК ставит задачу проводить такую работу во всех областях. По данным отделения интервенционной кардиологии Кардиологического центра Алматы, смертность больных с ОКС после интервенционного лечения со стентированием составляет всего 1,5%, тогда как смертность от острого инфаркта миокарда на фоне консервативного лечения колеблется от 14 до 18%. Таким образом, новые технологии способствуют сокращению летальности, улучшению качества жизни пациентов.

– Салим Фархатович, какова оснащенность центров и клиник кардиологической службы?

– Оснащенность Научного центра в Астане на таком высоком уровне, что вряд ли какая-то другая страна может похвалиться подобным. Практически все, что есть сейчас в мире в этой области, имеется в Центре, возглавляемым талантливым хирургом Юрием Владимировичем Пя. Он, кстати, подготовил практически всех кардиохирургов, работающих сейчас в разных регионах республики. В этом его большая заслуга, ведь у хорошего учителя и ученики хорошие. Сейчас все они работают самостоятельно, делая самые сложные операции. Уверен, что

под его руководством Национальный научный кардиохирургический центр будет одним из самых известных мировых центров кардиохирургии.

Диагностическим и кардиохирургическим оборудованием оснащены все центры и отделения нашей республики. За короткий период времени современная дорогостоящая аппаратура появилась везде.

Мы приобрели в этом году два современных ультразвуковых сканера экспертного класса для обследования кардиологических больных. Сейчас устанавливаем компьютерный томограф, который позволяет обследовать практически всю сосудистую систему человеческого организма. Специалистов для работы на нем готовили в Японии.

Хочу подчеркнуть, что только с помощью государства можно было за достаточно короткий период подготовить такое количество специалистов. Важно также, что появились возможности для дифференцированной оплаты труда. Если человек активен, повышает квалификацию, выполняет необходимый объем работы, то он получает хорошую зарплату. Думаю, что со временем и наши кардиохирурги будут иметь оплату, равную заработной плате таких специалистов на Западе.

– Чем, по-Вашему, отличаются кардиолог, кардиохирург от других врачей?

– В развитых странах под профессией кардиолога понимают специалиста, который может распознать заболевание сердца, поставить диагноз, поскольку владеет такими методами исследований, как ультразвуковое сканирование, коронарография и другими функциональными методами. Он же проводит консервативное лечение, использует и интервенционные методы, такие, как коронарография, баллонная ангиопластика и стенти-

рование коронарных сосудов. В нашем понятии раньше было по-другому, а сейчас мы тоже должны стремиться к тому, чтобы владеть всеми этими методами. Возможно, уже с 2014 года будет организована первичная специализация в рамках резидентуры, и резиденты по кардиологии будут овладевать этими технологиями.

Но и это не все. Любой врач должен уметь вести беседу с больным человеком, общаться с ним профессионально, лечить и словами.

Кардиохирург должен быть высокоспециализированным доктором. Он проводит полостные операции, вскрывает грудную клетку, проводит аорто-коронарное шунтирование, коррекцию врожденного и приобретенного порока сердца и сосудов, трансплантацию сердца. Все это очень высокотехнологичные методы. Поэтому хирургов нужно готовить в таких центрах, как наш, как Национальный научный кардиохирургический центр, как Национальный научно-медицинский центр, Научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова, – там, где все эти технологии поставлены на поток.

– Есть ли у Вас взаимодействие с врачами первичного звена?

– Внедрение кардиохирургических и интервенционных методов способно снижать смертность, улучшать качество жизни больных. Но все же основная борьба должна начинаться в первичном звене. Участковые терапевты, врачи общей практики должны проводить совместно с населением все профилактические меры. Это и беседа, и школы по гипертонии, по ишемической болезни сердца, по предупреждению атеросклероза. Если население несет солидарную ответственность за здоровый образ жизни, то такая работа дает большую отдачу. И есть вра-

чи творческие, которые занимаются этой деятельностью, ведут профилактику.

Наше НИИ часто проводит конференции по новым направлениям отрасли, по новым методам диагностики и лечения, по профилактике заболевания.

– Какие советы Вы дали бы казахстанцам, как быть здоровым?

– Нужно избавляться от вредных привычек, к которым относятся, прежде всего, курение и злоупотребление алкогольными напитками, необходимо заниматься спортом, физической культурой, чтобы не допускать гиподинамии. Известно, что лишний вес также увеличивает риск заболевания. Предтечей ишемической болезни сердца в подавляющем большинстве случаев является повышенное артериальное давление. Впрочем, бывает, что инфаркт наступает и без этих предпосылок. Если возникает такое заболевание, как артериальная гипертония, то необходимо как можно раньше начинать лечение, прислушиваться к советам кардиологов. Очень важно подобрать лекарства, это может предотвратить многие сердечные заболевания. Нужно также лечить сахарный диабет.

Словом, надо помнить, что здоровье человека на 50% зависит от образа жизни. В этой связи очень важна реализация программы «Здоровый образ жизни», а также национальные скрининги различных групп населения, проводимые в рамках Государственной программы развития здравоохранения республики «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы. Таким образом, проблема заболеваний сердечно-сосудистой системы является национальной, социальной проблемой, которая требует совместных усилий различных министерств, ведомств и самих граждан. ■

Всероссийское научное общество кардиологов, секция рациональной фармакотерапии



Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний



Председатель – д.м.н., проф. **Марцевич С.Ю.**

Члены рабочей группы: д.м.н. Кутишенко Н.П., к.м.н. Толпыгина С.Н., к.м.н. Лукина Ю.В., к.м.н. Концевая А.В., к.м.н. Лишута А.С., к.м.н. Иванова Л.П., Дроздова Л.Ю., Гофман Е.А.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по прежнему составляют основу смертности населения во всех развитых странах мира. В России на долю ССЗ приходится 56,5% всех смертельных исходов [1], при этом абсолютные показатели смертности от ССЗ в настоящее время в нашей стране в 5-6 раз больше, чем в странах Запада [2]. Хорошо известно, что смертность от ССЗ может быть снижена, в этом процессе основную роль играет борьба с факторами риска (ФР), а также применение современных лекарственных препаратов, доказавших влияние на вероятность осложнений ССЗ в контролируемых исследованиях (КИ).

Лекарственные препараты, доказавшие способность снижать вероятность осложнений ССЗ и улучшать прогноз жизни, называют «лекарствами, спасающими жизнь» (life-saving drugs). Они могут проявлять свое действие на самых разных стадиях заболевания: от доклинических до развернутых. Граница между первичной и вторичной лекарственной профилактикой часто условна.

Что необходимо знать для грамотного использования лекарственных средств с целью первичной и вторичной профилактики

1. Хорошо владеть методикой постановки диагноза. Основой для этого должны служить современные клинические рекомендации.

2. Уметь оценить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Оценка риска необходима как для относительно здоровых людей, имеющих набор факторов риска, так и для уже заболевших, чтобы оценить вероятность возникновения осложнений и определить прогноз болезни.

3. Хорошо владеть используемой в современных клинических рекомендациях терминологией, отражающей классы рекомендаций и уровни доказательств (Таблица 1а и 1б).

4. Желательно уметь оценивать результаты КИ независимо и обоснованно (Таблица 2).

5. Знать основные правила контроля эффективности и безопасности назначения лекарственных препаратов.

6. Владеть основными правилами оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов.

Эффективность

Поскольку лекарственные препараты, применяемые для первичной или вторичной профилактики, оказывают свое действие в течение длительного времени, врач, как правило, не может оценить их эффективность по клиническим признакам. Врач не может оценить и долгосрочное влияние препарата на исходы заболевания, так как, во-первых, это влияние носит вероятностный характер и проявится далеко не у всех пролеченных, во-вторых, из-за того, что практические

Таблица 1а. Класс рекомендаций

Класс I	Польза и эффективность диагностического метода или лечебного вмешательства доказаны и/или общепризнаны
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности метода лечения
Класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного вмешательства
Класс IIb	Польза/эффективность менее убедительны
Класс IIIc	Имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/не эффективно и в некоторых случаях может быть вредным

Таблица 1б. Уровень доказательств

Уровень доказательств	Характеристика исследований
A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки
B	РКИ с невысокой вероятностью систематической ошибки, когортные исследования или исследования случай-контроль
C	Описание серии случаев, неконтролируемое исследование, мнение экспертов

Таблица 2. Является ли исследование валидным (методологически корректным)

№	Критерий оценки
1	Четко определена задача/цель
2	Была ли проведена рандомизация (и стратификация)
3	Использовался ли «слепой» метод (плацебо-контроль)
4	Сопоставимость групп при начале испытания
5	Идентичность базовой терапии
6	Все ли исходы выявлены с помощью стандартных и достоверных методов
7	Данные о каком проценте от общего числа участников включены в анализ (процент выбытия, анализ подгрупп)
8	Продолжительность лечения, отслеживание последствий/результата
9	Однородны ли результаты, полученные в разных центрах

врачи редко имеют возможность отследить судьбу своих пациентов.

Все это свидетельствует о том, что, назначая профилактическое лечение, врач должен контролировать действие по так называемым суррогатным показателям эффективности. При этом необходимо, однако, чтобы это влияние на суррогатные показатели эффективности имело доказанную связь с влиянием на отдаленные результаты лечения. Для разных лекарственных препаратов эти суррогатные показатели эффективности различны. Иногда суррогатные показатели эффективности недоступны практическому врачу (например, при назначении антиагрегантов), в таких случаях единственной задачей врача является контроль безопасности лекарственного препарата.

Безопасность

За последние 40 лет с фармацевтического рынка по причинам, связанным с недостаточной безопасностью, было изъято более 130 лекарственных средств (ЛС). Треть этих изъятий происходила в течение пер-

вых 2 лет, а половина в течение 5 лет после регистрации препарата. Несмотря на глобальное внедрение систем наблюдения за фармакологической безопасностью, неблагоприятные побочные реакции (НПР) все еще остаются одной из значимых причин смертности во всем мире. Поскольку количество лекарственных препаратов в обращении постоянно увеличивается, как и число людей, нуждающихся в приеме медикаментов, частота встречаемости НПР будет закономерно возрастать.

Что такое нежелательное явление?

Нежелательные явления (эффекты) – любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, которые возникают при использовании лекарственных препаратов в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологических функций независимо от причинной связи с этим лечением [5]. Таким образом, нежелательное явление это:

- непреднамеренное появление неблагоприятного объективного или субъективного симптома;

- появление аномальных значений лабораторных анализов (как разновидность объективных симптомов);
- появление сопутствующего заболевания или утяжеление его течения.

Классификация нежелательных эффектов

Виды нежелательных явлений:

- Серьезные нежелательные явления
- Нежелательные лекарственные реакции
- Неожиданные (непредвиденные) реакции

К серьезным нежелательным явлениям по определению ВОЗ относятся [6]:

- смерть;
- состояние, угрожающее жизни;
- состояние, требующее госпитализации или продления текущей госпитализации;
- состояние, приводящее к стойкой или значительной утрате трудоспособности (дееспособности);
- невынашивание плода, досрочное прерывание беременности, в т.ч. по медицинским показаниям, возникшее во время или после проведения терапии, появление дефекта развития;
- другое значимое, с медицинской точки зрения, событие.

Нежелательная лекарственная реакция

(НЛР) – это все неблагоприятные реакции организма на препарат, принятый или введенный в любой дозе. Другими словами, о нежелательной лекарственной реакции как о частном случае нежелательного явления следует говорить, когда с большой долей вероятности это нежелательное явление вызвано приемом препарата. Неожиданные нежелательные реакции – это нежелательные лекарственные реакции, появление или тяжесть которых не согласуется с известной информацией о продукте, т.е. они не описаны ранее в доступных материалах о препарате (инструкция по применению, брошюра исследователя).

Помимо клинических проявлений НЛР учету подлежат и изменения в лабораторных показателях, осложнения, связанные с качеством препарата, а также отсутствие терапевтического эффекта, случаи развития резистентности, последствия применения фальсифицированных лекарственных средств. В большинстве случаев отклонения в лабораторных показателях относят к нежелательным явлениям, если эти изменения являются клинически значимыми. Для каждого лабораторного показателя должен быть установлен предел степени отклонения (например, в 2 раза, на 30% и т.п.).

Классификация нежелательных побочных реакций

Существует несколько классификаций НЛР. Согласно наиболее распространенной классификации побочных нежелательных реакций Комитета экспертов ВОЗ выделяют следующие категории [6]:

Тип А – зависимость от дозы

Тип В – не зависимость от дозы

Тип С – эффекты при длительном применении (синдром отмены)

Тип D – отсроченные эффекты

Около 80% всех НЛР относятся к типу А и касаются наиболее часто назначаемых препаратов.

Неблагоприятные побочные реакции типа А (зависимые от дозы) Около 80% всех НЛР относятся к типу А и касаются наиболее часто назначаемых препаратов. Для них характерны:

- связь с фармакологическим действием препарата;
- зависимость от дозы;
- предсказуемость;
- довольно частое развитие;
- выявление большей части НЛР до широкого применения в практике;
- относительно низкая летальность при их развитии.

Неблагоприятные побочные реакции типа В (не зависимость от дозы)

- не зависят от дозы;
- непредсказуемы;
- возникают редко;
- часто выявляются на стадии широкого применения;
- обычно серьезные;
- относительно высокая летальность при их развитии.

Неблагоприятные побочные реакции типа С (при длительном применении)

- возникают при длительном использовании лекарственного препарата;
- часто проявляются развитием толерантности, лекарственной зависимости, т.д.

Неблагоприятные побочные реакции типа D (отсроченные реакции)

- нечасто встречаемые;
- обычно дозозависимые;
- возникают обычно через некоторое время после начала приема препарата.

Установление причинно-следственной связи между НЛР и лекарственным препаратом

Причинно-следственная связь между НЛР и лекарственным препаратом классифицируется как:

- достоверная;
- вероятная;
- возможная;
- невозможная;
- условная/неклассифицированная;
- не поддающаяся оценке и классификации.

Критериями установления *достоверной причинно-следственной связи* являются:

- клинический случай, включая изменения лабораторных тестов, который возник в достоверной

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

временной связи с назначением лекарства и который не может быть объяснен сопутствующими заболеваниями или действием других ЛС и химических веществ;

- наличие клинически достоверного ответа на отмену лекарства;
- случай должен быть определен фармакологически или феноменологически.

Причинно-следственная связь не подлежит оценке и классификации при наличии следующих критериев:

- сообщение о неблагоприятной реакции не может быть оценено из-за недостаточности информации или противоречивости данных, не может быть дополнено или верифицировано;
- случай неблагоприятного эффекта может быть обусловлен уже известным фармакологическим или аллергическим действием одного из подозреваемых лекарств или химических соединений.

Существует несколько способов определить, связано ли неблагоприятное событие с приемом лекарства:

- сравнительный анализ частоты события у лиц, не принимающих и принимающих препарат;
- реакция организма на отмену и повторное назначение этого препарата.

Если нежелательное явление исчезло после отмены и вновь появилось после повторного назначения лекарственного средства, скорее всего, речь идет о нежелательной лекарственной реакции. Всегда следует стремиться установить причинную связь между нежелательным явлением и лекарственным препаратом.

Для определения степени достоверности причинно-следственной связи между возникшей реакцией и получаемым пациентом лекарством в клинической практике за рубежом, а последнее время и в России используют шкалу Naranjo. Она предусматривает выявление следующих степеней достоверности причинно-следственной связи: определенная, вероятная, возможная и сомнительная в соответствии с Таблицей 3. Помимо отдельных нежелательных явлений, могут возникать ситуации, требующие быстрого сообщения официальным инстанциям. Это появление информации, которая может существенно повлиять на общий баланс риск/польза для конкретного препарата, или сведений, на основании которых требуется внести поправки в способы применения препарата.

К таким ситуациям относятся:

- клинически достоверное увеличение частоты встречаемости уже известных серьезных нежелательных лекарственных реакций;
- отсутствие заявленной эффективности препарата, направленного на лечение угрожающих жизни заболеваний, что существенно повышает риск для пациента;
- новые сведения из продолжающихся исследований (например, новые данные по канцерогенности).

Методы выявления и регистрации нежелательных эффектов

Таблица 3. Шкала Naranjo для оценки связи нежелательного явления с лекарственным препаратом

Вопрос	да	нет	не знаю
Были ли ранее достоверные сообщения об этой реакции?	1	0	0
Возникла ли реакция после введения подозреваемого лекарственного вещества?	2	1	0
Улучшилось ли состояние больного после прекращения введения лек. вещества или введения специфического антидота?	1	0	0
Возобновилась ли побочная реакция после повторного введения препарата?	2	-1	0
Есть ли еще причины (кроме лекарства), которые могли вызвать реакцию?	-1	0	0
Возобновилась ли побочная реакция после приема/введения плацебо?	-1	1	0
Было ли лекарство обнаружено в крови или др. жидкостях в концентрации, известных как токсические?	1	0	0
Была ли реакция более тяжелой после увеличения дозы или менее тяжелой после её уменьшения?	1	1	0
Отмечал ли больной аналогичные реакции на то же или подобное лек. вещество при любых прежних приемах?	1	0	0
Была ли побочная реакция подтверждена объективно?	1	0	0

При общей сумме баллов:

9-11 - причинно-следственная связь определенная;

5-8 - причинно-следственная связь вероятная;

1-4 - причинно-следственная связь возможная;

0 - причинно-следственная связь сомнительная.

Необходимо учитывать абсолютно все неблагоприятные изменения в медицинском состоянии пациента, несмотря на то, что, на первый взгляд, они не имеют

никакой связи с приемом лекарственного препарата. Дело в том, что сведения о некоторых редко встречающихся реакциях на препарат можно получить, только тщательно проанализировав массу сообщений о медицинском состоянии большого числа пациентов, принимавших то или иное лекарственное средство.

Классификация риска возникновения НЛР

Для любого препарата существует отношение «риск/польза», и определение этого отношения, по сути, является основной задачей при назначении препарата. Риск определяется частотой возникновения нежелательных лекарственных реакций, присущих данному препарату, и их тяжестью. Чем тяжелее нежелательная лекарственная реакция, тем меньше частота ее возникновения, которую можно признать допустимой. Риск взвешивается по отношению к пользе от применения лекарства, которая, в свою очередь, оценивается на основании эффективности лечения и серьезности заболевания. В 1996 году в Великобритании была предложена следующая классификация риска возникновения НЛР:

- «ничтожный» - менее 1 на 1 млн.
- «минимальный» - риск от 1 на 1 млн. до 1 на 100 тыс.
- «очень низкий» - между 1 на 100 тыс. и 1 на 10 тыс.
- «низкий» - между 1 на 10 тыс. и 1 на 1 тыс.
- «умеренный» - между 1 на 1 тыс. и 1 на 100
- «высокий» - выше 1 на 100.

Учитывая специфику лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, обусловленную необходимостью длительного (иногда пожизненного) приема одновременно нескольких лекарственных препаратов, следует учитывать все возможные варианты лекарственного взаимодействия и возможное развитие нежелательных явлений, характерных для длительного приема используемых лекарственных препаратов.

Основные принципы контроля безопасности лекарственной терапии

С целью профилактики развития побочных эффектов лекарств следует соблюдать следующие правила [7]:

- учитывать не только основное лечебное свойство лекарства, но и его возможные побочные эффекты (особенно если они обусловлены структурой вещества или механизмом действия);
- назначать оптимальные дозы лекарств и соблюдать курсовые дозы или правила отмены некоторых лекарств;
- при комбинированной фармакотерапии необходимо учитывать возможное взаимодействие лекарственных средств между собой и с пищей. При установлении такового предусматривать интервал между приемом взаимно реагирующих субстратов;
- не использовать одновременно лекарства со сходным механизмом действия и избегать полипрагмазии и политерапии, которые повышают риск развития нежелательных явлений;

- избегать (по возможности) инъекционного метода введения, при котором побочное действие лекарств проявляется наиболее сильно;
- соблюдать индивидуальный подход к назначению лекарственных препаратов с учетом возраста (особенно для детей и людей преклонного возраста), особенностей естественных (беременность, кормление грудью) и патологических состояний пациентов и наличия сопутствующих заболеваний при наличии функциональных изменений важных органов и систем (печень, почки, ЖКТ, сердечно-сосудистая система и др.), существенно влияющих на биотрансформацию лекарств;
- широко применять метод «прикрытия» побочного действия лекарств другими препаратами;
- в случаях известного отрицательного взаимодействия назначенного препарата с алкоголем, цитрусовыми, курением, следует воздержаться от последних.

При поведении оптимальной фармакотерапии очень большое значение имеет медицинская культура и дисциплинированность пациентов при выполнении рекомендаций врача. Просветительная работа, проводимая специалистами-медиками, иногда играет решающую роль в повышении эффективности оптимальной лекарственной терапии.

Общие принципы комбинированного назначения лекарств

Типы взаимодействия препаратов

Рациональная комбинированная терапия должна отвечать ряду обязательных условий: безопасность и эффективность компонентов; вклад каждого из них в ожидаемый результат; разные, но взаимодополняющие механизмы действия; более высокая эффективность по сравнению с таковой монотерапии каждым из компонентов; сбалансированность компонентов по биодоступности и продолжительности действия; усиление органопротективных свойств; воздействие на универсальные (наиболее частые) механизмы, например, повышения АД; уменьшение количества нежелательных явлений и улучшение переносимости.

Среди типов взаимодействия препаратов в составе комбинированного лечения выделяют следующие: 1) аддитивность – эффект комбинации препаратов не превышает суммы эффектов отдельных препаратов, составляющих изучаемую комбинацию; 2) синергизм – эффект комбинации препаратов больше, чем сумма отдельных эффектов всех препаратов, входящих в комбинацию и 3) антагонизм – эффект комбинации препаратов слабее максимального из эффектов отдельных составляющих этой комбинации.

Следует помнить, что данные типы взаимодействия могут проявляться как в отношении основного терапевтического эффекта, так и в отношении побочных реакций препаратов.

Способы назначения комбинированной терапии

Существуют разные способы использования комбинированной терапии. Два, три препарата и более можно назначать последовательно, постепенно титруя дозы компонентов. Очень ценными для рационального лечения являются фиксированные комбинированные препараты, для создания которых применяют усовершенствованные лекарственные формы. К достоинствам низкодозовых комбинированных препаратов можно отнести следующие: простота и удобство приема для пациента; облегчение титрования доз; простота прописывания препарата; повышение приверженности пациентов к лечению; уменьшение частоты нежелательных явлений за счет снижения доз компонентов; снижение риска использования нерациональных комбинаций; уверенность в оптимальном и безопасном дозовом режиме; уменьшение цены. Недостатками являются фиксированные дозы компонентов, трудности в идентификации причины нежелательных явлений, отсутствие уверенности в необходимости всех применяемых компонентов. Дополнительными требованиями к комбинированным препаратам являются отсутствие непредсказуемых фармакокинетических взаимодействий и оптимальное соотношение остаточного и максимального эффектов. Рациональный подбор компонентов создает предпосылки для назначения один раз в сутки препаратов, которые при монотерапии приходится применять два или даже три раза в сутки (некоторые бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты кальция).

Комбинированная терапия, направленная на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений

Очевидно, что лица, имеющие набор разных факторов риска и за счет этого высокий суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений, часто нуждаются в комплексной медикаментозной терапии, направленной на коррекцию имеющихся факторов риска. Безусловно, все эти лекарственные препараты можно назначать по отдельности, однако рекомендация приема большого количества лекарств всегда сопряжена с невысокой приверженностью лечению. Для решения этой проблемы предлагалось создать комбинированные лекарственные препараты, содержащие в одной таблетке набор разных лекарств. Крайним выражением такой стратегии явилось создание так называемого полипила – таблетки, содержащей в своем составе сразу несколько лекарственных препаратов, действие которых направлено на коррекцию различных факторов риска.

Так, в состав одного из вариантов полипила входили сразу 3 антигипертензивных препарата в небольших дозах – бета-адреноблокатор, тиазидный диуретик, ингибитор АПФ, а также ацетилсалициловая кислота и статин. Считалось, что применение полипила у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений

позволит существенно снизить показатели смертности. С одним из таких препаратов (поликапом) было даже проведено многоцентровое рандомизированное исследование (TIPS) у лиц без наличия сердечно-сосудистых заболеваний, но имевших хотя бы один фактор риска.

Исследование показало, что назначение поликапа в целом хорошо переносилось и способствовало достижению целевых цифр артериального давления (АД) и липидов, однако несколько хуже, чем при назначении тех же препаратов в отдельности. Последнее обстоятельство, видимо, свидетельствовало о проблемах стабильности препаратов, объединенных в одну таблетку. Однако главная проблема полипила заключается в другом: поскольку разные люди сильно различаются между собой по набору и выраженности факторов риска, применение одинаковой таблетки у разных пациентов не позволит индивидуализировать терапию, заставив многих принимать ненужные в данной ситуации лекарства.

Более перспективным представляется создание комбинированных препаратов, предназначенных для коррекции ограниченного числа факторов риска, причем тех, которые в такой комбинации встречаются у значительного числа пациентов. Среди таких факторов риска надо назвать в первую очередь комбинацию АГ и нарушения липидного обмена, для коррекции которых в соответствии с современными рекомендациями часто требуется назначение лекарственных средств. В российском исследовании СА-ФАРИ было показано, что одновременная коррекция АГ и гиперлипидемии с помощью антигипертензивных препаратов (терапия, основанная на нифедипине пролонгированного действия) и статинов (аторвастатин) достоверно (по сравнению с контрольной группой) снижает расчетные показатели риска сердечно-сосудистых осложнений.

Вторичный анализ исследования ASCOT показал, что между антагонистами кальция и статинами, возможно, существует взаимодействие, и они могут потенцировать действие друг друга. Так, аторвастатин в комбинации с терапией, основанной на амлодипине, снижал относительный риск осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) на 53% (коэффициент риска 0,47, $p < 0,001$), а в комбинации с терапией, основанной на ателололе – только на 16% (коэффициент риска 0,84, $p > 0,05$). Эффективность именно этой комбинации препаратов была продемонстрирована в исследовании AVALON, которое показало, что через 8 недель комбинированной терапии амлодипином в дозе 5 мг и аторвастатином в дозе 10 мг у 45% больных были достигнуты одновременно целевые цифры АД и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), при этом 10-летний риск осложнений ИБС, оцененный по Фремингемской шкале, снизился с 15,1 до 6,9%. Был предложен препарат, содержащий в одной таблетке различные дозы амлодипина и аторвастатина (Кадуэт). Ретроспективный анализ медицинской докумен-

тации когорты больных, получавших одновременно терапию АГ и гиперлипидемии антагонистами кальция и статинами, показал, что приверженность этой терапии была лучше, если лекарства назначались в виде одной таблетки (амлодипин+аторвастатин) по сравнению с назначением такой же терапии, но в виде нескольких таблеток.

Общие проблемы, связанные с выбором лекарственного препарата

Данные доказательной медицины в кардиологии представляют врачу огромные возможности в отношении лечения и профилактики ССЗ. В своей повседневной работе врач неизменно сталкивается с проблемой выбора лекарственных препаратов для конкретного пациента или проблемой замены одного лекарственного препарата на другой, допуская в принципе, что это не приведет к ухудшению результатов лечения. Наиболее типичными проблемами, связанными с выбором или заменой лекарственного препарата являются:

- выбор класса препарата (при этом рассматривается возможность, что все препараты внутри одного и того же класса могут обладать одинаковыми свойствами, т.е. одинаковым класс-эффектом);
- выбор лекарственной формы препарата или замена одной лекарственной формы на другую;
- выбор между оригинальным препаратом и его дженериком (воспроизведенным препаратом);
- выбор конкретного воспроизведенного препарата или замена одного воспроизведенного препарата на другой.

Любой такой выбор или замена далеко не всегда обеспечивают лечение хорошего качества и безопасности, и главное – далеко не всегда приводят к желаемому результату – снижению риска ССО. Очевидно, чтобы добиться результата, аналогичного данным крупных РКИ, необходимо как минимум назначать те же лекарства, в тех же дозах и добиваться такой же приверженности терапии, как и в проведенных исследованиях. При выборе конкретного препарата или при проведении замены одного препарата на другой окончательный результат будет зависеть только от того, насколько адекватно это было сделано.

К проблеме замены препаратов внутри одного класса многие авторы относятся крайне осторожно, справедливо полагая, что препараты, принадлежащие одному классу, могут несколько отличаться по своим фармакологическим эффектам. В связи с этим замена препаратов внутри класса нежелательна в том случае, если нет четких и убедительных научных доказательств их сопоставимой эффективности и сопоставимой безопасности при длительном применении. Прямым ответом на вопрос, следует ли предпочесть в реальной практике те препараты, которые исполь-

зовались в конкретных КИ, или же можно смело заменять внутри класса одни препараты на другие, руководствуясь уже другими принципами (например, удобством приема препарата, положительными дополнительными свойствами препарата, на которые нередко делают акцент, не обращая внимания на доказанность пользы от этих свойств), должны быть результаты прямых сравнительных КИ, однако провести такое большое количество сравнительных исследований не всегда возможно.

Не менее важным является решение вопроса замены или выбора между оригинальным и воспроизведенным препаратом. Проблема взаимозаменяемости оригинальных лекарственных препаратов и их дженериков актуальна во всем мире [8].

На что должен ориентироваться практический врач при выборе терапии

В тех случаях, когда терапия должна проводиться длительно (например, при вторичной профилактике ССО у кардиологических больных высокого риска), врач обязан подходить к выбору лекарственных препаратов крайне ответственно. Необходимо отметить, что практика решения этих вопросов может значительно отличаться в разных ситуациях и разных странах. FDA (Food and Drug Administration) решает этот вопрос весьма строго, исходя из данных КИ с конкретным лекарственным препаратом, не экстраполируя их на другие препараты этого же класса и другие лекарственные формы этого же препарата. Такой подход наиболее полно соответствует общим принципам доказательной медицины.

Делая выбор между лекарственными препаратами, врач в первую очередь должен отдавать предпочтение тем из них, для которых доказано влияние на прогноз заболевания. Выбирая лекарства внутри того или иного класса препаратов, врач обязан следовать тому же принципу: учитывать доказательную базу конкретного препарата во влиянии на исходы болезни и ни в коем случае не переносить свойства одного препарата на другой. Следует помнить, что на получение эффекта (в отношении улучшения прогноза заболевания) можно, как правило, рассчитывать только в тех случаях, когда лекарственный препарат используется в тех же дозах, в которых он использовался в крупных рандомизированных исследованиях. В свою очередь выбор воспроизведенного препарата (дженерика) должен быть обоснован доступными данными о его фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности, аналогичными показаниями к назначению, производством по стандартам GMP, а также данными соответствия по эффективности и безопасности оригинальному препарату, полученными на основании методически грамотно проведенных клинических исследований по изучению терапевтической эквивалентности.

Редакция журнала выражает благодарность Всероссийскому Научному Обществу Кардиологов и Секции рациональной фармакотерапии за предоставленную возможность публикации данных рекомендаций (www.scardio.ru)

Кардиоваскулярная профилактика

Национальные рекомендации разработаны
Комитетом экспертов Всероссийского научного
общества кардиологов, Москва, 2011



Оганов Рафаэль Гегамович
Президент ВНОК, академик РАМН

Проведение активной кардиоваскулярной профилактики в ежедневной клинической практике – важнейшее условие снижения смертности. Профилактика признана на сегодняшний день приоритетным элементом медицинской помощи.

Концепция ФР (факторы риска) ССЗ как научная основа и ключевой элемент стратегии профилактики

Результаты крупномасштабных международных исследований (в частности, исследования INTERHEART) показали, что во всем мире, независимо от региона проживания, 9 факторов оказывают определяющее влияние на риск развития инфаркта миокарда (ИМ). Это 6 ФР (повышающих риск развития ИМ): дислипидемия, курение, АГ, абдоминальное ожирение (АО), психосоциальные факторы (стресс, социальная изоляция, депрессия), сахарный диабет (СД), и 3 фактора антириска (понижающих риск): употребление в достаточном количестве овощей и фруктов, регулярное употребление очень малых доз алкоголя и регулярная ФА [10].

Принимая во внимание многофакторную этиологию ССЗ, тесную сопряженность ФР друг с другом и взаимопотенцирующее действие, их влияние на здоровье стали рассматривать не дихотомически, а суммарно. Была сформулирована общепризнанная на сегодняшний день концепция суммарного кардиоваскулярного риска [2, 13–17].

Основная задача профилактических мероприятий – выявление ФР, оценка степени суммарного кардиоваскулярного риска и его снижение у лиц с повышенным риском и пациентов ССЗ (за счет модификации всех имеющихся ФР), а также оздоровление ОЖ с целью сохранения низкого риска у лиц с низкой вероятностью развития заболевания.

Значимость коррекции ФР в снижении смертности и улучшении общественного здоровья

Внедрение эффективных методов профилактики и лечения ССЗ в странах Западной Европы, США, Японии, Австралии, Новой Зеландии позволили за 20 лет снизить кардиоваскулярную смертность в этих странах на 50% и более. Согласно концепции ФР существуют три стратегии профилактики: популяционная, стратегия высокого риска и вторичная профилактика [2, 13, 14, 22,]:

1. Популяционная стратегия направлена на население в целом. Она включает массовую пропаганду ЗОЖ, повышение уровня медицинской информированности населения и формирование у граждан ответственного отношения к своему здоровью.

2. Стратегия высокого риска фокусируется на выявлении в популяции лиц с высоким риском ССЗ и проведение у них активных профилактических мероприятий, в том числе с помощью медицинских мер (включая медикаментозные).

3. Вторичная профилактика – ранее выявление, коррекция ФР и лечение пациентов, уже имеющих ССЗ. У этой категории лиц профилактические мероприятия должны проводиться наиболее агрессивно, с целью предупреждения осложнений и смертельных случаев.

Наибольший медицинский и социально-экономический эффект достигается при сочетанном применении всех трех профилактических стратегий.

Организация медицинской профилактики ССЗ в клинической практике

Профилактика НИЗ, в том числе ССЗ, в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, на индивидуальном и групповом уровнях осуществляется при обращении в них граждан по поводу

любого НИЗ, при проведении профилактических и иных медицинских осмотров, диспансеризации, мероприятий, направленных на сохранение жизни и здоровья работников в процессе их трудовой деятельности, а также при обращении с целью определения факторов и степени риска развития НИЗ и их осложнений, а также получения консультации о методах их профилактики и ЗОЖ.

Оценка риска ССЗ

Известно, что модификация ФР приносит, прежде всего, пользу лицам с высоким исходным риском. Тем не менее, на популяционном уровне большинство смертей приходится на группы с низким и невысоким кардиоваскулярным риском, так как они гораздо более многочисленны (парадокс Роуза). Следовательно, наряду с профилактическими вмешательствами в группах высокого риска необходимы мероприятия по коррекции ФР ССЗ в общей популяции (Приложение 1 и 2).

Изменить сложившиеся годами стереотипы поведения пациента – сложная задача. Для того, чтобы ее решить необходимо придерживаться следующих принципов профилактического консультирования:

1. Установить хороший контакт с пациентом и добиться согласия на сотрудничество. Пациент должен осознать, что усилий только врача и других медработников недостаточно для достижения контроля над его заболеванием;
2. Выяснить мнение пациента о причинах его заболевания. Оно может кардинально отличаться от мнения врача. Необходимо расспросить об отношении пациента к болезни (внутренняя картина болезни), связанных с ней переживаниях и страхах;
3. Выявить имеющиеся у пациента ФР и оценить суммарный кардиоваскулярный риск;
4. Убедительно разъяснить пациенту связь того или иного ФР (и особенно их сочетания) с развитием ССЗ и их осложнений.
5. Выяснить готовность пациента к изменению ОЖ в желательном направлении;
6. Составить поэтапный план модификации ОЖ.
7. Если коррекция одного из ФР невозможна по каким-либо причинам, в том числе субъективным, например, пациенту не удастся отказаться от курения, необходимо уделить большее внимание контролю других ФР;
8. Необходимо регулярно контролировать процесс модификации ОЖ пациента в ходе последующих визитов к врачу;

9. У пациентов с низкой степенью готовности к изменению ОЖ или неоднократными неудавшимися попытками контроля отдельных ФР целесообразно использовать мультидисциплинарный подход – привлекать к консультированию психологов, психотерапевтов, диетологов и др.;

10. Лицам с высоким суммарным кардиоваскулярным риском и пациентам с ССЗ рекомендуется проведение группового профилактического консультирования в Школах (например, Школе для больных АГ, Школе для больных СД, Школе для больных ИБС и др.). В многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях установлено, что обучение в Школах обеспечивает эффективную модификацию ФР, улучшение психологического состояния и качества жизни пациентов, а также повышает приверженность к медикаментозному лечению и реабилитации.

С точки зрения кардиоваскулярной профилактики **питание** должно препятствовать возникновению и прогрессированию таких алиментарно-зависимых ФР ССЗ, как избыточная МТ, дислипидемия, АГ.

Принципы Здорового питания:

1. Энергетическое равновесие.
2. Сбалансированность питания по содержанию основных пищевых веществ.
3. Низкое содержание жира с оптимальным соотношением насыщенных и ненасыщенных жиров.
4. Снижение потребления поваренной соли.
5. Ограничение в рационе простых углеводов (сахаров).
6. Повышенное потребление овощей и фруктов.
7. Использование цельнозерновых продуктов.
8. Потребление алкоголя в дозах, не превышающих безопасные.

Алгоритм обследования лиц с избыточной МТ и ожирением

Сбор диетanamнеза дает врачу и пациенту наглядное представление о пищевых привычках пациента; позволяет разработать адекватный пищевым привычкам план диетотерапии; определяет степень и характер вмешательства; развивает взаимопонимание между врачом и пациентом.

Определение противопоказаний к лечению. Эксперты ВОЗ (1997 г.) определили круг временных, абсолютных и возможных, относительных противопоказаний [106, 111]. Временные (абсолютные) противопоказания для лечения ожирения: беременность; лактация; некомпенсиро-

Приложение 1. Люди, сохраняющие здоровье, имеют ряд определенных характеристик

0 3 5 140 5 3 0	
0	Не курят
3	Ходят по 3 км в день или занимаются умеренной физической нагрузкой по 30 мин в день
5	Употребляют 5 порций овощей и фруктов в день
140	Имеют уровень систолического АД менее 140 мм рт.ст
5	Общий холестерин крови менее 5 ммоль/л
3	Имеют уровень ХС-ЛНП менее 3 ммоль/л
0	Не страдают избыточным весом и диабетом

Приложение 2. В каких случаях определять суммарный кардиоваскулярный риск?

Если пациент просит об этом		Если на консультации пациент среднего возраста, имеющий: <ul style="list-style-type: none">Один и более факторов риска (курение, гипертонию, гиперлипидемию, семейную историю преждевременно развившегося ССЗ и др.)Симптомы, указывающие на ССЗ		Желательно у всех лиц, обратившихся в территориальную поликлинику и/или центр здоровья старше 30 лет		
Определение риска: что необходимо сделать? Использовать SCORE, если у пациента нет установленного диагноза ССЗ, СД, ХБП, а также отдельных ФР очень высокого уровня						
Анамнез: Перенесенные заболевания, семейная история преждевременно развившегося ССЗ, курение, особенности питания и физическая активность		Лабораторные тесты: Моча на сахар и белок. Натощак общий холестерин и, при возможности, липидный профиль (ЛПНП, ЛПВП, триглицериды), глюкоза, креатинин		ЭКГ и желательно эхокардиография у молодых пациентов или пациентов с выраженной гипертонией		
Обследование: АД, ЧСС, аускультация сердца и легких, пульсация на нижних конечностях, рост, вес (ИМТ), ОТ		ЭКГ и проба с физической нагрузкой, если есть подозрение на стенокардию		Желательно определить высокочувствительный СРБ, липопротеин (а), фибриноген, гомоцистеин, а также провести консультацию специалиста в случае преждевременно развившегося ССЗ у самого пациента или его ближайших родственников		
Установлен диагноз ССЗ атеросклеротического генеза	СД II и I типа с микроальбуминурией	Хроническая болезнь почек	Значительно повышенный уровень одного фактора риска	Риск SCORE ≥5% и <10% (высокий)	Риск SCORE ≥1% и <5% (умеренный)	Риск SCORE <1% (низкий)
Рекомендации по изменению образа жизни: Отказ от курения Снижение веса , если ИМТ≥25кг/м ² , и особенно если ИМТ≥30 кг/м ² Запрет на дальнейший набор веса при ОТ=80-88 см у женщин и 90-102 у мужчин. Рекомендовать снизить вес если ОТ≥88 см у женщин ≥102 см у мужчин 30 мин физической нагрузки средней интенсивности большинство дней недели, снижение веса и физической нагрузки могут предотвратить развитие диабета Медикаментозная терапия Рекомендуется при риске SCORE≥5% и особенно, если риск достигает 10% или имеется повреждение органов-мишеней. У пожилых медикаментозная терапия обычно не назначается при риске <10%, кроме особых случаев Рекомендовать АГП, если АД ≥140/90 Рекомендовать статины, если ОХС≥5 или ХС-ЛНП≥3 У больных с ССЗ: АСК. Статины у большинства У больных диабетом: сахароснижающие препараты		Здоровое питание <ul style="list-style-type: none">Разнообразный набор продуктовПотребление энергии в количествах, не позволяющих набрать избыточный весРекомендуются: фрукты, овощи, зерновые и хлеб, рыба (особенно жирная), постное мясо, молочные продукты низкой жирностиЗаменить насыщенные жиры на мононенасыщенные и полиненасыщенные (растительные и рыбные)Пациенты с артериальной гипертонией должны ограничить потребление соли		<ul style="list-style-type: none">Советы по изменению образа жизни для сохранения статуса низкого рискаПовторное определение суммарного риска через регулярные интервалы времени		

ванные психические заболевания; некомпенсированные соматические заболевания. Возможные (относительные) противопоказания: желчекаменная болезнь; панкреатит; остеопороз. Абсолютно противопоказаны редуцированные диеты при беременности и лактации.

Консультации специалистов. Если пациент имеет признаки нарушения пищевого поведения показана консультация психоневролога или психиатра. При подозрении на вторичное, эндокринное ожирение (синдром Иценко-Кушинга, гипотиреоз и др.) необходима консультация эндокринолога.

Принципы построения рациона при избыточной МТ и ожирении:

- Резкое ограничение потребления **легкоусвояемых углеводов**;
- Ограничение **крахмалсодержащих** продуктов;
- Достаточное (до 250–300 г) потребление **белковых** продуктов: мяса, рыбы, птицы, яиц, молочных продуктов.
- Потребление большого количества **овощей** (кроме картофеля) и фруктов (до 1 кг в сумме).
- Ограничение потребления **жира**, главным образом, животного происхождения.
- Ограничение потребления поваренной **соли** с целью нормализации водно-солевого обмена.
- Ограничение потребления острых закусок, соусов, пряностей, возбуждающих аппетит.
- Частый прием пищи – до 5-6 раз в день, но в небольших количествах.
- Алкоголь содержит много калорий, поэтому его ограничение важно для контроля МТ.

Повышение физической активности. Использование физических тренировок в комплексе с низкокалорийной диетой обеспечивает большее снижение МТ и препятствуют увеличению веса после окончания низкокалорийной диеты. Регулярная ФА способствует увеличению потери жировой массы, особенно в абдоминальной области, и сохранению безжировой массы, снижению инсулинорезистентности, увеличению скорости метаболизма, позитивным сдвигам в липидном профиле [123–125].

Психотерапия и поведенческие вмешательства, направленные на коррекцию пищевого поведения пациентов, повышают эффективность диетотерапии и увеличения ФА.

Лекарственное воздействие на избыточную МТ показано при: неэффективности немедикаментозных вмешательств; выраженных и осложненных формах ожирения. Применяются серотонинергические препараты, снижающие аппетит (например, антидепрессант флуоксетин), уменьшающие всасывание пищи (орлистат). Медикаментозное лечение можно продолжать до 6 месяцев, после перерыва – до 2 лет.

Хирургическое лечение ожирения (гастропластика, формирование «малого» желудка, резекция кишки и др.) чаще применяются при ожирении III степени с осложнениями (вторичные эндокринные нарушения, грыжа позвоночного столба, тяжелый коксартроз и др.).

Особенности сердечно-сосудистой профилактики у женщин

В соответствии с современными рекомендациями [300, 310, 311] необходимо уделять пристальное внимание профилактике ССЗ у женщин. На практике следует обращать внимание на следующие важные аспекты:

1. Врачи должны оценивать суммарный риск ССЗ у женщин. У молодых женщин следует пользоваться таблицами относительного риска SCORE, поскольку низкий абсолютный риск может маскировать высокий относительный риск, который с возрастом превратится в абсолютный.

2. Принципы оценки риска и тактика ведения у мужчин и женщин не различаются, однако в женской популяции следует обращать особое внимание на возраст (риск выше после 50-55 лет), курение, избыточную МТ, прием оральных контрацептивов и состояние углеводного обмена.

3. Гормональная заместительная терапия в постменопаузе не всегда приводит к снижению риска ССЗ и должна назначаться в ранние сроки от начала менопаузы.

4. Беременным или планирующим беременность женщинам не должны назначаться такие классы кардиопротективных препаратов, как ингибиторы АПФ и БРА.

Кардиоваскулярная профилактика у детей и подростков

Известно, что истоки многих болезней лежат в детском и подростковом возрасте и их профилактика проще и эффективнее всего осуществляется в этот период. Это в полной мере относится к ССЗ. Атеросклероз – заболевание с очень ранним началом. Первые признаки атеросклероза – липидные пятна и полосы (ранние предвестники АСБ) появляются в аорте в раннем детстве, до 10 лет, липидные пятна в коронарных артериях возникают позже, в подростковом возрасте, а настоящие АСБ начинают формироваться уже к 13–19 годам.

Рекомендован скрининг детей в отношении следующих ФР [315]:

- Отягощенный семейный анамнез.
- Избыточная МТ и ожирение. Рост, МТ и ИМТ должны оцениваться при каждом осмотре.
- Начиная с 3-х лет АД должно измеряться при каждом осмотре.
- Нерациональное питание и недостаточная ФА.
- Курение.
- Начиная с 2-летнего возраста, следует определять уровни липидов крови натощак у детей и подростков, когда:
 - родители, бабушки или дедушки ребенка имеют (или имели) какие-то признаки ИБС, поражения сосудов мозга, периферических сосудов в возрасте до 55 лет;
 - когда у одного из родителей в молодом возрасте (до 50-55 лет) когда-либо обнаруживался повышенный ОХС (> 240 мг/дл или $5,2$ ммоль/л);
 - когда у ребенка имеются другие ФР ССЗ – АГ, ожирение, СД.

Вторичная профилактика ССЗ

Доказано положительное влияние на прогноз целого ряда классов препаратов у пациентов с ССЗ и лиц с высоким риском их развития.

Антитромбоцитарные препараты – снижают общую и сердечно-сосудистую смертность, частоту нефатального повторного ИМ и нефатального МИ у пациентов с нестабильной стенокардией, острым ИМ, МИ, транзиторными ишемическими атаками и клинически выраженным атеросклерозом других локализаций [319–323]. При отсутствии клинически выраженного атеросклероза АСК рекомендуется лицам с высоким суммарным риском смерти от ССЗ ($\geq 10\%$ по SCORE) после достижения целевого уровня АД [17]. Применение антитромбоцитарных препаратов при клинически выраженном атеросклерозе: АСК при отсутствии противопоказаний должен быть рекомендован всем пациентам с ССЗ, обусловленными атеросклерозом, включая больных с СД.

Стабильное течение ИБС

Препаратом выбора у подавляющего большинства пациентов является АСК (Класс показаний I. Уровень доказательности A) [165, 324–329]. Анализ эффективности препарата в диапазоне доз 75–325 мг/сутки показал, что с увеличением дозы эффективность препарата не возрастает, а риск побочных эффектов, в первую очередь со стороны ЖКТ, увеличивается. Больным ИБС рекомендуется пожизненная терапия АСК в низких дозах (75–150 мг/сутки). Другие антитромбоцитарные препараты, в частности, клопидогрел, назначается только в случае истинной непереносимости АСК, рекомендуемая доза 75 мг/сутки (Класс показаний IIa. Уровень доказательности B). Двойная антитромбоцитарная терапия (АСК+клопидогрел) не показана. Замена АСК на дипиридамол не рекомендуется из-за его низкой антиагрегантной эффективности и возможного развития синдрома «обкрадывания».

Профилактика осложнений со стороны ЖКТ

С целью профилактики язвенных и геморрагических осложнений со стороны ЖКТ при применении антиагрегантов следует придерживаться следующих принципов [330]:

- назначать минимально эффективные дозы препаратов (АСК не более 75 мг/сутки);
- на фоне приема антитромбоцитарных средств очень взвешенно подходить к назначению препаратов, также повышающих риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и антикоагулянты (нефракционированный и низкомолекулярные гепарины, варфарин). При необходимости одновременного приема АСК, клопидогрела и варфарина ориентироваться на более низкие целевые уровни МНО (2–2,5);
- пациентам с высоким риском кровотечений назначать гастропротекторы. В настоящее время препаратами выбора для лечения и профилактики ин-

дуцированных АСК и другими НПВП поражений ЖКТ являются ингибиторы протонной помпы;

- перед началом длительной антиагрегантной терапии рекомендуется проведение обследования на *Helicobacter pylori* и, при необходимости, его эрадикация.

Острые коронарные синдромы

Активация тромбоцитов играет ключевую роль в патогенезе ОКС, в связи с чем должна проводиться активная антитромбоцитарная терапия. Золотым стандартом сегодня считается двойная антиагрегантная терапия: комбинация АСК и клопидогрела. Доказательная база по применению клопидогрела у пациентов ОКС с подъемом сегмента ST меньше, чем при ОКС без стойкого подъема сегмента ST [331–334]. При отсутствии истинной непереносимости, всем больным, перенесшим ОКС, следует назначать АСК в дозе 75–150 мг/сутки (Класс показаний I. Уровень доказательности A) и клопидогрел в дозе 75 мг/сутки в течение 12 месяцев (при отсутствии высокого риска кровотечений). (Класс показаний I. Уровень доказательности A (после ОКС без подъема ST). Класс показаний IIa. Уровень доказательности C (после ОКС с подъемом ST) [166, 335, 337].

- У больных с противопоказаниями к приему АСК следует назначать клопидогрел (Класс показаний I. Уровень доказательности B).
- При необходимости проведения АКШ больным, перенесшим ОКС, клопидогрел следует по возможности отменять за 5 дней до операции (Класс показаний IIa. Уровень доказательности C).

Пациенты, перенесшие чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ)

Все больные, перенесшие ЧКВ, должны получать двойную антиагрегантную терапию. Важность ее назначения обусловлена тем, что при проведении вмешательств происходит неизбежная активация тромбоцитов из-за повреждения эндотелия и более глубоких слоев сосудистой стенки [336, 337].

- После ЧКВ больные должны получать 75–325 мг АСК в течение 1 месяца после имплантации простого металлического стента; 3 месяца после имплантации стента, покрытого сиролимусом, и 6 месяцев после имплантации стента, покрытого паклитаксолом. В последующем поддерживающая доза АСК составляет 75–162 мг/сутки. (Класс показаний I. Уровень доказательности B.)
- У больных с повышенным риском кровотечений в начальном периоде после имплантации стента может применяться более низкая доза АСК (75–162 мг/сутки). (Класс показаний IIa. Уровень доказательности C).
- Все больные после имплантации стентов с лекарственным покрытием должны получать клопидогрел (75 мг/сутки) в течение не менее 12 месяцев. После имплантации простых металлических стентов клопидогрел должен назначаться в течение 1 месяца, оптимально – до 12 месяцев (в случае повышенного риска кровотечений продолжитель-

ность двойной антиагрегантной терапии может быть сокращена до 2 недель). (Класс показаний I. Уровень доказательности B).

- После имплантации стентов с лекарственным покрытием двойная антиагрегантная терапия может продолжаться более 1 года. (Класс показаний IIb. Уровень доказательности C). Оптимальная продолжительность такой терапии после истечения 1 года не изучена. Решение должно приниматься на основании индивидуального соотношения риск/польза для данного пациента.

Атеросклероз периферических артерий

Пациентам с периферическим атеросклерозом антиагрегантная терапия показана как в случае бессимптомного поражения (Класс показаний I. Уровень доказательности C), так и клинически выраженного атеросклероза (Класс показаний I. Уровень доказательности A). Основной целью терапии является снижение риска ИМ, МИ, смерти от сосудистых причин [338]. Рекомендуемая суточная доза АСК 75–325 мг. (Класс показаний I. Уровень доказательности A).

Инсульт/Транзиторная ишемическая атака (ТИА)

Всем больным, перенесшим ишемический инсульт или ТИА и не имеющим показаний к приему не прямых антикоагулянтов (см. ниже), показана терапия антиагрегантами [339–341]. (Класс показаний I. Уровень доказательности A).

- При возможности следует отдавать предпочтение комбинации АСК с дипиридамолом замедленного высвобождения (Класс показаний I. Уровень доказательности B).
- Альтернативой может быть монотерапия АСК (Класс показаний I. Уровень доказательности A).
- По данным ряда исследований монотерапия клопидогрелом (75 мг/сутки) может быть более предпочтительной по сравнению с монотерапией АСК. (Класс показаний IIb. Уровень доказательности B).
- Клопидогрел показан пациентам с непереносимостью АСК (Класс показаний IIa. Уровень доказательности B).

Непрямые антикоагулянты (варфарин) применяются с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с мерцательной аритмией и больных, перенесших ОКС.

Мерцательная аритмия

Пациенты с фибрилляцией/трепетанием предсердий (ФП/ТП) имеют повышенный риск тромбоэмболических осложнений, в первую очередь, МИ. В связи с этим, большинству больных должна проводиться профилактика тромбоэмболических осложнений (Класс показаний I. Уровень доказательности A) [342]. Исключение составляют больные моложе 65 лет с фибрилляцией предсердий без патологии сердца и ФР тромбоэмболий, у которых риск МИ низкий. Выбор конкретного препарата и режима лечения должен быть основан на соотношении рисков инсульта/кровотечения для данного пациента. (Класс показаний I. Уровень доказательности A). Больным с ТП антиагрегантная терапия проводится по тем же принципам, что и при ФП. (Класс показаний I. Уровень доказа-

тельности C); выбор режима терапии не зависит от формы ФП (Класс показаний IIa. Уровень доказательности B).

В фазе подбора дозы антикоагулянтов МНО следует контролировать не реже 1 раза в неделю, а после достижения стабильных показателей – не реже 1 раза в месяц. (Класс показаний I. Уровень доказательности A). АСК, который по своей эффективности значительно уступает непрямым антикоагулянтам, применяется для профилактики тромбоэмболий при ФП/ТП в описанных выше случаях, а также у больных с противопоказаниями к приему не прямых антикоагулянтов или при отказе пациента от их приема. Он назначается в дозе 75–325 мг/сутки. Имеются данные о том, что при невозможности или нежелании пациента принимать не прямые антикоагулянты совместное назначение АСК и клопидогреля эффективнее, чем монотерапия АСК [343].

Протезированные клапаны

До 75 % всех осложнений после протезирования клапанов – это тромбоэмболии и геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии. Непрямые антикоагулянты должны быть рекомендованы [344]:

- пациентам с механическими протезами – пожизненно (Класс показаний I. Уровень доказательности B).
- пациентам с биопротезами и другими показаниями для их приема (например, мерцательной аритмией) – пожизненно (Класс показаний I. Уровень доказательности C).
- пациентам с биопротезами в течение первых 3 месяцев (целевое МНО 2,5) (Класс показаний IIa. Уровень доказательности C).

β-блокаторы. В настоящее время имеются доказательства того, что назначение β-АБ обеспечивает отчетливое положительное влияние на прогноз у отдельных категорий пациентов.

Перенесенный инфаркт миокарда При приеме β-АБ после ИМ снижается общая смертность, смертность от ИБС и частота повторных ИМ [345–348]. В этой связи все пациенты после ИМ должны при отсутствии противопоказаний получать β-АБ [17, 166, 338]. (Класс показаний I. Уровень доказательности A).

Сердечная недостаточность Пациенты с ФВ ≤ 40% при наличии клинически выраженной СН II-IV функционального класса по NYHA или бессимптомной дисфункции ЛЖ, принимающие ИАПФ/АРА II в оптимальных дозах должны получать β-АБ с доказанной эффективностью при СН [167]. (Класс показаний I. Уровень доказательности A).

- β-АБ с доказанной эффективностью при СН: метопролол, бисопролол, карведилол, небиволол (последний – для пациентов в возрасте 70 лет и более)
- Терапию β-АБ рекомендуется начинать у стабильных пациентов СН. После недавней декомпенсации лечение β-АБ начинают осторожно и только в стационаре.
- При декомпенсации СН может потребоваться временное снижение дозы или отмена β-АБ, однако их прием следует возобновить, как только это позволит состояние пациента (вновь с малых доз с последующим титрованием).

Стабильная стенокардия β -АБ обеспечивают устранение симптомов ишемии миокарда и повышение переносимости физических нагрузок.

Некардиальные хирургические вмешательства

У пациентов, подвергающихся оперативным вмешательствам, как правило, отмечается повышенная выработка катехоламинов, приводящая к повышению ЧСС, сократимости миокарда и, следовательно, потребности миокарда в кислороде, что может быть небезопасным для больных ИБС [349–358], в связи с чем β -АБ должны использоваться в периоперационном периоде у [359]:

- больных с установленным диагнозом ИБС или признаками ишемии миокарда по данным стресс-теста до операции. (Класс показаний I. Уровень доказательности B); большинства пациентов СН. (Класс показаний IIa. Уровень доказательности C).
- больных, которым планируются хирургические вмешательства высокого риска. (Класс показаний I. Уровень доказательности B) или промежуточного риска (Класс показаний IIa. Уровень доказательности C).
- больных, ранее получавших β -АБ (по поводу ИБС, нарушений ритма или АГ), (Класс показаний I. Уровень доказательности C).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II Доказано, что ИАПФ и БРА улучшают прогноз при ряде клинических состояний.

СД в сочетании с АГ и/или нефропатией Больные СД при наличии АГ и/или нефропатии должны получать блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ или БРА) [17]. (Класс показаний I. Уровень доказательности A).

Перенесенный ИМ Назначение ИАПФ или БРА снижает риск смерти после острого ИМ [17, 166, 335, 337]. ИАПФ, рекомендованные к применению: – с первых суток ИМ: лизиноприл (GISSI-III) [360], каптоприл (ISIS-IV) [361], зофеноприл (SMILE I-IV) [362]; – в более отдаленные сроки заболевания: каптоприл, рамиприл, трандалаприл, эналаприл.

Стабильная стенокардия

Результаты исследований [363, 364] свидетельствуют, что добавление некоторых ИАПФ (рамиприла и периндоприла) к стандартной терапии улучшает прогноз. У больных с установленным диагнозом ИБС, перенесших МИ, страдающих СД и почечной патологией рекомендуется, при возможности, снижать АД до уровня 130/80 мм рт.ст. [17, 365] (Класс показаний I. Уровень доказательности B).

СН и бессимптомная дисфункция ЛЖ

Все пациенты с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ при отсутствии противопоказаний должны получать ИАПФ, независимо от наличия или отсутствия клинической симптоматики [167]. При непереносимости ИАПФ больные должны получать БРА. (Класс показаний I. Уровень доказательности A).

Активаторы АТФ-зависимых калиевых каналов

Действие представителя этого класса препаратов нико-

рандила основывается на сочетании способности активировать калиевые каналы и оказывать нитратоподобное действие. Доказано его положительное влияние на исходы у больных стабильной ИБС (Класс показаний I. Уровень доказательности B), в частности снижение частоты коронарных событий (исследование IONA) [366].

Препараты метаболического действия Особенно с точки зрения ведения больных с ССЗ является широкое назначение препаратов метаболического действия. В настоящее время используются этилметилгидроксипиридина сукцинат, имеющий мембранопротекторный и антигипоксический эффекты; триметазидин, обладающий антиангинальным эффектом [367, 368]; мельдоний, обладающий антиангинальным и вазопротекторным эффектами [369, 370], а также способностью улучшать когнитивные функции [371]. Антиоксидантные препараты, регулируют метаболические процессы в миокарде и сосудистой стенке. Могут применяться в составе комплексной терапии ИБС и других ССЗ. Способность перечисленных препаратов метаболического действия улучшать отдаленный прогноз у пациентов с ИБС и ССЗ не доказана.

Сезонная вакцинация от гриппа Заболевание гриппом сопровождается выраженной системной воспалительной реакцией, которая может провоцировать развитие кардиоваскулярных катастроф, и этот риск может быть снижен при проведении специфической профилактики [372, 373]. Все пациенты с ССЗ должны при отсутствии противопоказаний ежегодно вакцинироваться от гриппа с использованием инактивированных противогриппозных вакцин [374] (Класс показаний I. Уровень доказательности B).

Заключение

Современные методы лечения ССЗ, особенно ранних стадий, дают хороший эффект и заметно продлевают жизни пациентов. В то же время у большинства пациентов уровни ФР остаются высокими, что ведет к прогрессированию заболеваний, появлению осложнений и преждевременной смерти. Поэтому в задачи врачей первичного звена здравоохранения должны входить, помимо лечебно-диагностических, коррекция ФР, как до появления симптомов ССЗ (с целью их предупреждения), так и после появления клинических признаков, в этих случаях контроль ФР приобретает особую важность и направлен на предупреждение прогрессирования заболевания. Выделение групп высокого риска развития ССЗ, ранняя диагностика, своевременное лечение и достижение эффективного контроля АГ, гиперхолестеринемии, других ФР могут снизить смертность от ССЗ. Сочетание популяционной стратегии профилактики сердечно-сосудистых и других НИЗ со стратегиями профилактики высокого риска и вторичной профилактики, несомненно, приведет к улучшению здоровья населения страны. Внедрение в клиническую практику основных положений первых российских Национальных рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике является важным этапом на этом пути.

Редакция журнала выражает благодарность Всероссийскому Научному Обществу Кардиологов и Секции рациональной фармакотерапии за предоставленную возможность публикации данных рекомендаций (www.scardio.ru)

НЕБИВОЛОЛ

и Пересмотр рекомендаций Европейского общества по Гипертонии (ESH) 2009 г.

Прошло 2 года с момента публикации Рекомендаций (2007) по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества по Гипертонии (ESH) и Европейского Общества Кардиологов (ESC) до выхода их Пересмотра (2009).

За эти 2 года закончились некоторые клинические исследования и были опубликованы новые данные. Как и ожидалось, часть исследований подкрепили основу, на которой были созданы Рекомендации 2007 года (второй пересмотр), другие исследования имели несколько другие результаты, которые могут либо слегка, либо значительно изменить некоторые прежние концепции. Во избежание риска распространения недостоверной информации среди врачей, в 2009 году выпущен новый документ под названием «Пересмотр Рекомендаций Европейского Общества по Гипертонии».

В этом документе обсуждаются три фундаментальных аспекта гипертензии. Первый аспект касается гипертензии пациентов старческого возраста, поскольку недавно опубликованы результаты исследования, показавшие преимущества антигипертензивной терапии у пациентов 80 лет и старше. Второй аспект связан с целевым уровнем АД и его безопасными пределами. Оба показателя значительно пересмотрены в 2009 году. Был выбран более «сдержанный» подход к пациентам высокого риска с «лабильной» АГ. Третий аспект, посвященный β -адреноблокаторам (ББ), был подвергнут полной редакции. Сегодня со всей ясностью утверждается, что различные ББ имеют различные фармакологические свойства.

Пересмотр 2009 года, более того, представляет собой критическую переоценку Рекомендаций ESH/ESC 2007 года и является преддверием новых Рекомендаций ESH/ESC третьего издания.

Клаудио Ферри, ДМ



Пересмотр Рекомендаций Европейского Общества по Гипертонии (2009) по отношению к Рекомендациям ESH/ESC (2007)

Что произошло за 2 года между выходами Рекомендаций (2007) и их Пересмотра (2009)?

- 1 Иной подход к терапии АГ у пациентов старческого возраста
- 2 Иная оценка целевых и пороговых значений АГ у пациентов высокого риска
- 3 Бета-адреноблокаторы значительно отличаются по свойствам друг от друга

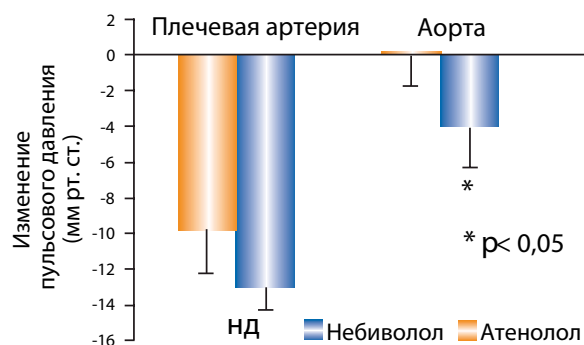
Пересмотр ESH 2009 относительно Рекомендаций ESH/ESC 2007 расширил и изменил подход к трем фундаментальным вопросам лечения артериальной гипертензии

Глава 1. УНИКАЛЬНЫЙ В СВОЕМ КЛАССЕ

Небиволол вызывает меньшую брадикардию, что в комбинации с периферической вазодилатацией¹, оказывает лучший эффект на центральное АД в сравнении с атенололом².

Выдержка из Пересмотра Европейских Рекомендаций, стр. 2134³.

«...Небиволол в дозах, вызывающих сходное снижение АД, значительно меньше, чем атенолол уменьшает ЧСС, что в сочетании с его свойством вызывать периферическую вазодилатацию, оказывает лучший эффект на центральное АД, чем атенолол...»



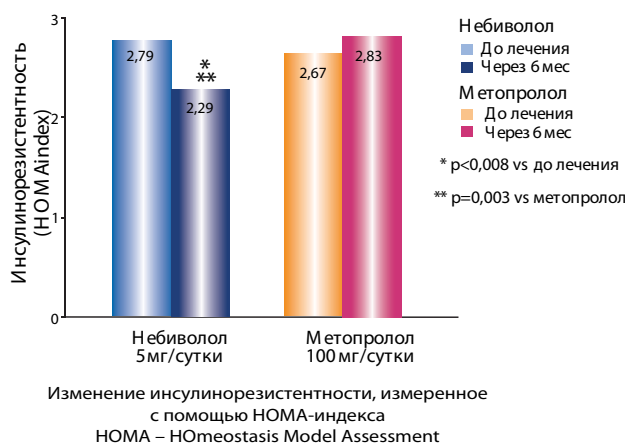
Влияние небиволола и атенолола на пульсовое давление в плечевой артерии и аорте у пациентов с АГ

Назначение небиволола и атенолола пациентам с впервые выявленной изолированной систолической АГ приводило к выраженному снижению пульсового давления в плечевой артерии, но эффект небиволола был более выраженным. Пульсовое давление в аорте значительно снижалось при применении небиволола ($p < 0,05$) в отличие от атенолола².

Ссылки:

1. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Pressure* 2004; 13 (Suppl 1); 17–32.
2. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens.* 2008; 26: 351–356.
3. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension

Небиволол уменьшает инсулинрезистентность



Только небиволол был способен значительно уменьшать инсулинрезистентность¹.

Ссылки:

1. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, Yilmaz MI, Ozcan O, Yaman H, Isik E, Fici F. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24: 591–596.
2. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *Journal of Hypertension* 2006; 24 (7); 1397–1403.
3. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67 (8); 1097–1107.
4. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–2158.

Глава 2. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ

Небиволол (в отличие от метопролола) повышает чувствительность к инсулину [снижает инсулинрезистентность]¹ и демонстрирует метаболический эффект, сходный с ИАПФ². Новые случаи СД под действием небиволола возникают с такой же частотой, как и на плацебо³.

Выдержка из Пересмотра Европейских Рекомендаций по АГ, стр. 2134⁴.

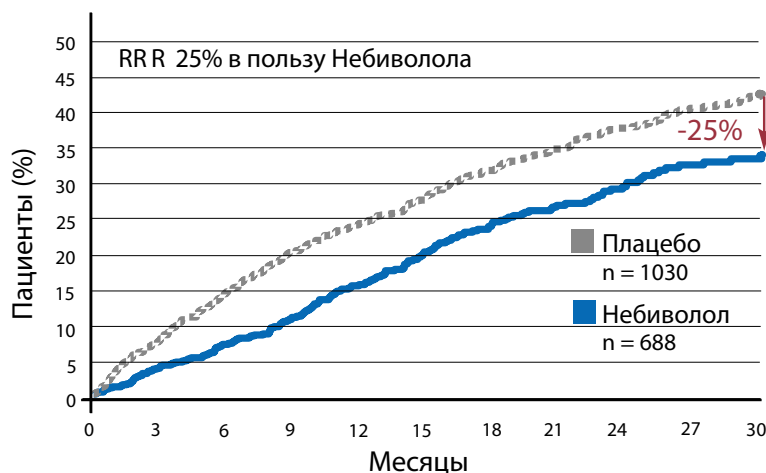
«...небиволол, в отличие от метопролола, доказал улучшение чувствительности к инсулину и продемонстрировал метаболические эффекты, сходные с ИАПФ. В исследовании SENIORS небиволол продемонстрировал уровень новых случаев СД, одинаковый с плацебо...»

Глава 3. ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. ИССЛЕДОВАНИЕ SENIORS

**Небиволол уменьшал
первичную конечную точку:
смертность от всех причин плюс
госпитализации¹**

Выдержка из Пересмотра Европейских Рекомендаций, стр. 2134³.

«...карведилол и небиволол использовались в исследованиях с конечными точками при хронической сердечной недостаточности и доказали способность уменьшать первичную конечную точку: смертность плюс госпитализации...»



Общая смертность плюс госпитализации. Пациенты, достигшие целевой дозы небиволола – 10 мг/сутки vs плацебо²

Небиволол достоверно снижал первичную конечную точку в исследовании SENIORS: случаи смерти от всех причин плюс госпитализации по поводу сердечно-сосудистых осложнений. Редактировано из ссылки².

Ссылки:

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 2008 Oct; 29(19): 2388-2442.
2. Dobre D, van Veldhuisen DJ, Mordenti G, Vintila M, Haaijser Ruskamp FM, Coats AJS, Poole-Wilson PA, Flather MD. Tolerability and dose-related effects of nebivolol in elderly patients with heart failure: data from the Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS) trial. American heart journal 2007; 154(1): 109-115.
3. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Journal of Hypertension 2009; 27: 2121-2158.

Улучшение эректильной функции при переводе пациентов на небиволол²



Глава 4. ПОДДЕРЖАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Выдержка из Пересмотра Европейских Рекомендаций, стр. 2146³.

«...старые антигипертензивные средства (диуретики, ББ, препараты центрального действия) оказывают на эректильную функцию негативный эффект, в то время как новые лекарственные средства имеют нейтральный или благотворный эффект (антагонисты кальция, ИАПФ, БРА небиволол)...»

В отличие от других ББ, небиволол обеспечивает сохранение сексуальной функции и достоверно увеличивает высвобождение оксида азота^{1,2}

Ссылки:

1. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, Jahn E, Schwinger RH. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of Nebivolol versus Metoprolol in hypertensive men. Clin. Exp. Pharm. Phys. 2007; 34: 327-331.
2. Doumas M, Tsakiris A, Douma S, Grigorakis A, Papadopoulos A, Hounta A, Tsiodras S, Dimitriou D, Giamarellou H. Beneficial effects of switching from betablockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. Asian J Androl. 2006 Mar; 8(2): 177-182.
3. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Journal of Hypertension 2009; 27: 2121-2158.

Модификация сердечно-сосудистого риска у больных с артериальной гипертензией



Жаринов О.И.

Кафедра кардиологии и функциональной диагностики,
Национальная медицинская академия последиplomного
образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев

Глобальное медико-социальное значение проблемы артериальной гипертензии (АГ) определяется повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений этого наиболее распространенного неинфекционного заболевания. Именно поиск путей модификации риска является основным лейтмотивом совершенствования классификации АГ и стратегии ведения больных. Механизмы прогрессирования АГ тесно связаны с развитием структурно-функциональных изменений со стороны сердца, атеросклеротических поражений различных отделов сосудистого русла, метаболических нарушений, в том числе ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности и сахарного диабета. В связи с этим адекватное ведение пациентов с АГ не может ограничиваться лишь коррекцией повышенного уровня артериального давления (АД).

Современная классификация АГ ориентирует врача на одновременное применение альтернативных подходов, способных снизить риск осложнений АГ и часто ассоциированных с ней сосудистых заболеваний. В частности, у многих пациентов с АГ и высоким дополнительным риском оправдано назначение статинов и ацетилсалициловой кислоты (АСК) для модификации риска сердечно-сосудистых осложнений АГ.

КРИТЕРИИ ВЫСОКОГО ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО РИСКА

Основа современной классификации АГ – оценка дополнительного риска сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта, смерти от сердечно-сосудистых причин) в течение последующих 10 лет [1,2]. Отличия степени риска

определяются не только уровнем АД, но и наличием других факторов риска (ФР), поражений органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных состояний (необратимых осложнений АГ). Например, у 65-летнего мужчины с сахарным диабетом после перенесенной транзиторной ишемической атаки с уровнем АД 145/90 мм рт. ст. риск инфаркта или инсульта увеличивается больше чем в 20 раз, по сравнению с 40-летним пациентом с таким же уровнем АД без сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. В то же время, у мужчины в возрасте 40 лет с АД 170/105 мм рт. ст. риск в 2-3 раза выше, чем у его сверстника с АД 145/90 мм рт. ст. и подобной выраженностью других ФР. Таким образом, возраст, сопутствующие ФР и ПОМ способны влиять на степень риска, по крайней мере, не меньше,

чем собственно уровень АД. Интересно, что наибольший «вклад» в повышение риска вносит возраст. Поскольку возраст пациента модифицировать невозможно, это можно воспринять как неотвратимость повышения степени риска у пациентов с АГ. С другой стороны, именно у пожилых пациентов получены доказательства наиболее мощного влияния антигипертензивной терапии и других вмешательств, модифицирующих риск, на течение и прогноз заболевания.

Очень высокий дополнительный риск отмечается у пациентов с повышением АД 3 степени (АД ≥ 180/110 мм рт. ст. в сочетании с одним или более ФР), а также всех пациентов с клиническими признаками сердечно-сосудистого или почечного заболевания (перенесенный инфаркт, инсульт, сердечная или

почечная недостаточность). В таких случаях риск возникновения сердечно-сосудистого события в течение 10 лет составляет 30% или больше. Этим пациентам показаны немедленное начало антигипертензивной терапии, а также коррекция образа жизни и ПОМ.

Высокий дополнительный риск имеется у пациентов с: 1) «высоким нормальным» АД либо повышением АД 1 или 2 степени, т.е. с АД 130-179/85-109 мм рт. ст., у которых есть три или больше сердечно-сосудистых ФР, сахарный диабет либо признаки поражения органов-мишеней, связанного с АГ, или 2) при повышении АД 3 степени (тяжелая гипертензия) без других ФР. Риск большого сердечно-сосудистого события в течение последующих 10 лет составляет 20-30 %. У этих пациентов необходимо снизить уровень АД, скорректировать другие ФР и патологические состояния. Стоит обратить внимание на то, что сочетание АГ и сахарного диабета всегда ассоциируется с высокой либо очень высокой степенью риска сердечно-сосудистых осложнений.

Умеренный дополнительный риск определяют у пациентов с повышением АД 1-2 степени (140-179/90-109 мм рт. ст.) и одним либо двумя ФР, например, гиперхолестеринемией и курением. Риск сердечно-сосудистого события в течение 10 лет составляет 15-20%. Ведение таких больных предусматривает контроль уровня АД и оценку других ФР в динамике, что позволяет принять решение о целесообразности медикаментозной терапии.

Низкий дополнительный риск имеется у мужчин в возрасте до 55 лет и женщин до 65 лет с АГ 1 степени (140-159/90-99 мм рт. ст.) без других ФР. Вероятность сердечно-сосудистого события в течение 10 лет не превышает 15%. У этих пациентов ограничиваются длительным наблюдением с оценкой целесообразности антигипертензивной терапии.

Исходя из концепции сердечно-сосудистого риска, обследование

пациентов с АГ не может ограничиваться лишь измерением АД. Ведь оценка прогноза заболевания сильно зависит также от наличия сопутствующих ФР и ПОМ. Такой подход точнее всего отражает патофизиологические изменения системы кровообращения и других органов, обусловленные либо ассоциированные с АГ. Он важен для выявления, лечения и профилактики поражений сосудов на ранних стадиях. Помимо анамнеза и физикального обследования (в т.ч. измерения АД разными способами), обязательным компонентом обследования больных является диагностика поражений органов-мишеней и оценка ФР. Особое внимание обращают на курение, ожирение, уровень гликемии, дислипидемию, макро- и микроальбуминурию, снижение клиренса креатинина, изменения ЭКГ в 12 отведениях, состояние сосудов глазного дна, наличие гипертрофии левого желудочка, диастолической дисфункции миокарда и дилатации левого предсердия при эхокардиографическом исследовании, а также признаки поражения сонных артерий при их дуплексном сканировании.

По данным обзорного исследования с участием 6014 пациентов в возрасте от 26 до 94 лет, наблюдавшихся врачами поликлиник во всех регионах Украины, популяция пациентов с АГ характеризуется значительной распространенностью дополнительных факторов риска. В частности, медиана возраста пациентов составила 60 лет; у 3115 пациентов (51,8%) имела сопутствующая ИБС, у 1732 (28,8%) – сердечная недостаточность II либо III стадий, у 1102 (18,3%) – сахарный диабет, у 1751 (29,1%) – курение, у 3602 (59,9%) – гиперхолестеринемия. Таким образом, у подавляющего большинства пациентов с АГ в амбулаторной клинической практике имелись критерии высокого либо очень высокого дополнительного риска [3]. Очевидно, в странах с сопоставимыми уровнями социально-экономического развития определяются подобные характе-

ристики популяции пациентов с АГ.

Важно заметить, что оценка 10-летнего риска не всегда согласуется с «жизненным» риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. А это, в свою очередь, может привести к определенной недооценке тяжести состояния пациента и недостаточно активным профилактическим вмешательствам. В частности, у многих молодых пациентов с повышением АД 1-2 степени и одним либо двумя ФР дополнительный риск оценивают как умеренный. При отсутствии ранней коррекции ФР такие пациенты обязательно и достаточно быстро могут перейти в категорию высокого/очень высокого риска. Именно уменьшение степени риска либо, по крайней мере, предотвращение перехода в категорию более высокого риска рассматривается как ключевая стратегическая цель ведения больных с АГ.

СТРАТЕГИИ МОДИФИКАЦИИ РИСКА

Снижение уровня АД.

Принципиально существуют два пути снижения риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений АГ. Прежде всего, необходимо снизить АД до целевых уровней. С этой целью могут быть применены коррекция образа жизни и антигипертензивная терапия. Причем в случае медикаментозного лечения АГ очень важно избежать замены одного фактора риска (собственно повышения АД) на другой (например, возникновение сахарного диабета или дислипидемии). Исходя из этих соображений, определенные преимущества с точки зрения влияния на метаболические параметры могут иметь блокаторы рецепторов ангиотензина II и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. По данным мета-анализа, препараты этих групп способны уменьшать вероятность возникновения сахарного диабета [4]. В то же время длительное применение тиазидных диуретиков либо неселективных

бета-адреноблокаторов может сопровождаться увеличением частоты нарушений углеводного обмена, особенно у пациентов с исходно нарушенной толерантностью к углеводам («преддиабетом»). Определенные преимущества блокаторов ренин-ангиотензиновой системы связывают также с их способностью корректировать поражения органов-мишеней лучше, чем другие препараты. В частности, сартаны и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента имеют специфические органопротекторные свойства и, в частности, обеспечивают регрессию гипертрофии левого желудочка и уменьшение протеинурии у больных с АГ.

В отличие от европейских рекомендаций, в которых термином «высокое нормальное» АД обозначили уровни АД 130-139/85-89 мм рт. ст., в США используется понятие «предгипертензия», которым обозначают более широкий диапазон уровней АД: 120-139/80-89 мм рт. ст. [5]. Основанием для такой точки зрения стали результаты исследования, базировавшегося на одном миллионе наблюдений. Было установлено, что связь между уровнем АД и риском инсульта является линейной и непрерывной, начиная с уровня 115/75 мм рт. ст. Причем пороговый уровень АД, с которого начинает увеличиваться степень риска, определить невозможно [6]. Однако значит ли это, что целевые уровни АД должны составлять 115/75 мм рт.ст.? Очевидно, нет, поскольку ни в одном проспективном наблюдении не доказана спо-

собность такой «сверхагрессивной» антигипертензивной терапии уменьшать вероятность основных осложнений АГ. В то же время не вызывает сомнения то, что «предгипертензия» является сильным предиктором развития устойчивой АГ в течение ближайших лет [7].

В клинической практике подход к определению пороговых уровней АД имеет существенные ограничения. Хорошо известно, что три четверти всех инсультов возникают у лиц с «нормотензией». В то же время, снижение АД обеспечивает эффект профилактики осложнений атеросклероза не только у пациентов с АГ, но и при «нормальных» исходных уровнях АД. Существует точка зрения, что эффект лечения может нарастать при более выраженном снижении уровня АД («the lower the better...»). Ярким подтверждением этого правила стало исследование PROGRESS [8]. В него включили 6105 пациентов, преимущественно с «высокими нормальными» уровнями АД, которые ранее перенесли инсульт. Эффективность лечения в профилактике повторного инсульта была прямо связана с выраженностью снижения АД на фоне изучаемой терапии. Причем наиболее мощный эффект был достигнут у пациентов, получавших комбинацию ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и диуретика, у которых уровень АД снизился на 12/5 мм рт. ст.. В исследовании ADVANCE с участием 11140 больных с сахарным диабетом 2-го типа применение фиксированной комбинации анти-

гипертензивных средств позволило дополнительно снизить уровень АД на 5,6/2,2 мм рт. ст.. В итоге достигнутый уровень АД составил в среднем 134,7/74,8 мм рт. ст., что сопровождалось достоверным уменьшением количества макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета [9]. Однако, по-видимому, пороговые уровни АД все же имеют предел, и более агрессивное снижение АД не сопровождается дальнейшим уменьшением риска осложнений. В исследовании ACCORD с участием 4733 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа количество сердечно-сосудистых осложнений достоверно не отличалось в группах пациентов с целевыми уровнями АД менее 140 и менее 120 мм рт. ст. [10].

Целесообразность применения средств с антигипертензивными свойствами у пациентов с пограничными уровнями АД сильно зависит от наличия ФР, сопутствующих заболеваний, в т.ч. признаков атеросклероза различных бассейнов. Например, если уровень АД устойчиво превышает 150/100 мм рт. ст., необходимость его снижения препаратами бесспорна. В то время как трактовка уровня АД 135/85 мм рт. ст. зависит от других ФР и сопутствующих заболеваний. Очевидно, у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа и/или хронической болезнью почек такой уровень АД должен рассматриваться как повышенный. С другой стороны, у пациентов с сахарным диабетом отсутствуют доказательства пользы агрессивного сни-



жения АД до уровней 130/80 мм рт. ст. и ниже, которые в более ранних рекомендациях рассматривались как целевые [11]. Несомненно, при отсутствии других ФР «пограничное» повышение АД не требует немедленной медикаментозной коррекции.

Модификация других факторов риска.

Существенного снижения сердечно-сосудистого риска можно достичь также путем коррекции тех ФР, которые поддаются модификации, прежде всего, курения, дислипидемии и ожирения. В связи с этим антигипертензивная терапия должна всегда сопровождаться изменениями образа жизни: коррекцией диеты, уменьшением массы тела, прекращением курения, увеличением физических нагрузок. Вместе с ограничением потребления соли, указанные немедикаментозные мероприятия потенцируют эффект снижения АД. Помимо коррекции образа жизни и антигипертензивных средств, с целью первичной или вторичной профилактики осложнений АГ у пациентов с множественными факторами риска, сахарным диабетом либо признаками атеросклероза могут быть применены АСК и статины.

Эффективность АСК как средства первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений АГ (на фоне адекватного контроля АД) была доказана в исследовании HOT [12]. Основная цель этого «классического» исследования по лечению АГ состояла в установлении оптимального уровня диастолического АД на фоне антигипертензивной терапии. Кроме того, изучали влияние низкой дозы АСК (75 мг в сутки), в дополнение к антигипертензивной терапии, на риск больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ. Всего включили 18790 пациентов с АГ и диастолическим АД 100-115 мм рт. ст., длительность наблюдения в среднем составила 3,8 года. При-

ем АСК не повлиял на контроль уровня АД. В группе пациентов, принимавших АСК, было на 15% меньше случаев больших сердечно-сосудистых событий ($P=0,03$). Профилактический эффект АСК определялся уменьшением на 36% количества случаев инфаркта миокарда ($P=0,002$); количество случаев инсульта в сравниваемых группах не отличалось. Интересно, что эффект АСК у пациентов с сопутствующими сахарным диабетом либо ИБС был таким же, как и в общей популяции участников исследования. Фатальные кровотечения встречались одинаково часто в группах АСК и плацебо, в то время как нефатальные кровотечения в 1,8 раза чаще встречались в группе АСК ($P<0,001$). Очевидно, выраженное исходное повышение АД существенно увеличивало риск возникновения либо прогрессирования ИБС. У таких пациентов, а также при наличии сопутствующего атеросклеротического поражения разных отделов сосудистого русла и/или сахарного диабета АСК существенно снижала риск осложнений, связанных с ИБС.

Существенное снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ может также обеспечить применение препаратов из группы

статинов. Эффект этих препаратов для первичной и вторичной профилактики сердечно- и церебрососудистых заболеваний доказан не только при наличии гиперхолестеринемии, но и у широкого круга пациентов с признаками повышенного сердечно-сосудистого риска [13]. Очевидно, назначение статинов пациентам с АГ может быть полезным в двух случаях. Прежде всего, эти препараты показаны пациентам с дислипидемией, которая не корректируется диетой, в том числе пациентам с признаками метаболического синдрома. В то же время, у многих пациентов с АГ имеется сахарный диабет и/или признаки атеросклеротического поражения разных отделов сосудистого русла, то есть состояния, при которых эффективность статинов не зависит от исходного уровня холестерина и триглицеридов.

Эффективность статинов у широкого круга пациентов с АГ и признаками повышенного сердечно-сосудистого риска была впервые проверена в крупнейшем исследовании ASCOT-LLA [14]. Всего включили 19342 пациента с АГ в возрасте от 40 до 79 лет, у которых имелись три и более дополнительных ФР. Помимо оценки эффек-

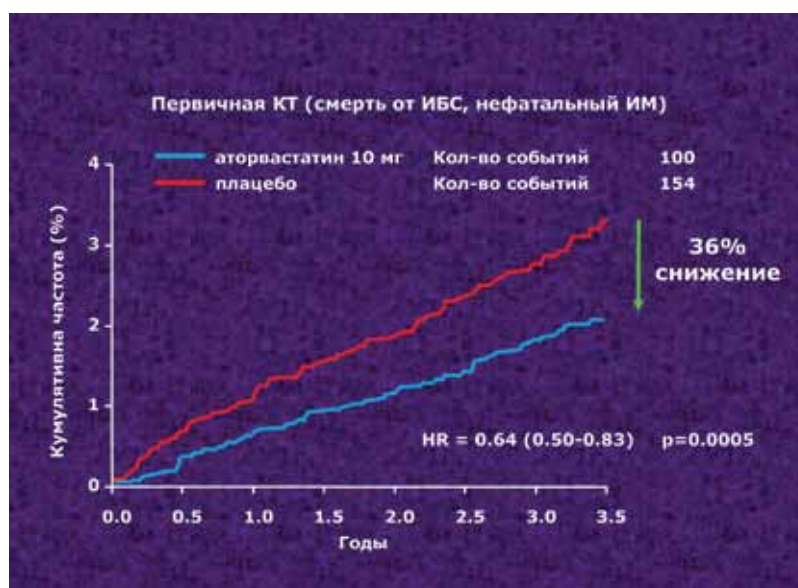


Рисунок. Влияние аторвастатина 10 мг на риск коронарных событий у пациентов с АГ и дополнительными ФР: исследование ASCOT-LLA [14].

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Таблица. Целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в зависимости от риска по шкале SCORE (адаптировано по [15]).

Риск по шкале SCORE	Категории пациентов	Целевой уровень холестерина ЛПНП
Очень высокий ($\geq 10\%$)	Документированное сердечно-сосудистое заболевание Сахарный диабет 2-го типа либо 1-го типа с микроальбуминурией Хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1.73 м ²)	Менее 1,8 ммоль/л
Высокий ($\geq 5\%$ и $< 10\%$)	Резко повышенные уровни отдельных ФР, например, семейная дислипидемия и тяжелая АГ	Менее 2,5 ммоль/л
Умеренный ($\geq 1\%$ и $< 5\%$)	Пациенты среднего возраста с отдельными ФР (семейный анамнез ранней ИБС, абдоминальное ожирение, низкая физическая активность и др.)	Менее 3,0 ммоль/л

тивности различной комбинированной антигипертензивной терапии, у 10305 пациентов с уровнем общего холестерина не более 6,5 ммоль/л применяли аторвастатин в дозе 10 мг или плацебо («липидная ветвь»). Первичным исходом исследования было количество случаев нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС.

Лечение было прекращено в момент, когда длительность наблюдения в среднем составила 3,3 года. В группе аторвастатина было зарегистрировано 100 событий, связанных с ИБС, в то время как в группе плацебо – 154 (соотношение риска 0,64 [95% доверительный интервал 0,50–0,83], $p=0,0005$). Польза применения аторвастатина стала очевидной уже в течение первого года наблюдения (рис.). В заранее определенных подгруппах исследования результаты лечения аторвастатином существенно не отличались. В частности, зарегистрировали достоверное уменьшение количества фатальных и нефатальных инсультов (89 в группе аторвастатина против 121 в группе плацебо, соотношение риска 0,73 [0,56–0,96], $p=0,024$), всех сердечно-сосудистых событий (389 против 486, 0,79 [0,69–0,90], $p=0,0005$), а также всех коронарных событий (178 против 247, 0,71 [0,59–0,86], $p=0,0005$). Количество случаев смерти составило 185 в группе аторвастатина и 212 в группе плацебо (0,87 [0,71–1,06],

$p=0,16$). Прием аторвастатина сопровождался уменьшением концентрации общего холестерина в сыворотке крови через 12 месяцев примерно на 1,3 ммоль/л, через 3 года – на 1,1 ммоль/л. Таким образом, применение малой дозы аторвастатина сопровождалось существенным уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений АГ. Указанный эффект ассоциировался с коррекцией дислипидемии на фоне приема препарата из группы статинов. В то же время, учитывая отсутствие выраженной исходной гиперхолестеринемии, есть основания думать и о нелипидных механизмах вазопротекторного действия аторвастатина, обеспечивших уменьшение риска основных сосудистых осложнений АГ.

В Европейских рекомендациях по лечению дислипидемии, изданных в 2011 году, были пересмотрены целевые уровни липидов в зависимости от риска фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE. Эти рекомендации могут быть использованы как удобный ориентир для определения оптимальной дозы статинов у различных категорий пациентов, в том числе при лечении АГ с дополнительными ФР (табл.).

В целом, применение аторвастатина, в том числе в виде качественных генерических форм препарата (аторвастерола), представляет мощным и, одновременно, безопас-

ным путем модификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ, в дополнение к антигипертензивной терапии. Следует отметить также безусловно выгодное соотношение «стоимость-эффективность» применения статинов. Причем с точки зрения влияния на количество событий, связанных с ИБС, использование статинов является наиболее «экономически выгодным» компонентом медикаментозной терапии.

ВЫВОДЫ

Оценка общего сердечно-сосудистого риска и степени повышения уровня АД – ключевые аспекты классификации АГ, от которых зависят стратегия и тактика ведения больных. Модификация риска сердечно-сосудистых осложнений АГ включает антигипертензивную терапию, коррекцию факторов риска и поражений органов-мишеней, обусловленных АГ. В отсутствие дискретного порогового уровня АД, его снижение антигипертензивными препаратами показано многим пациентам с «высокими нормальными» показателями АД, у которых имеются сопутствующие заболевания почек, сахарный диабет и другие факторы повышенного риска. С позиций доказательной медицины лечение пациента с АГ и высокой степенью риска сердечно-сосудистых осложнений должно включать антигипертензивную терапию, АСК и статины. ■

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

ТЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Журнал освещает современные подходы в диагностике, лечении, профилактике заболеваний, результаты научных исследований, оригинальные статьи, лекции, литературные обзоры, интервью с видными деятелями медицины.

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



ИЗДАНИЯ 2012 ГОДА:

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

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

Позиция сартанов в лечении АГ на основе доказательств по результатам клинических исследований



Карпов Ю. А.

«Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Развитие эффективных терапевтических стратегий, направленных на снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, является ключевым приоритетом для любой превентивной программы [1]. Говоря о концепции выделения лиц с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, мы в первую очередь обращаем внимание на людей с повышенным артериальным давлением (АД), поскольку в «чистом» виде, без присутствия других факторов риска, количество которых во многом зависит от длительности периода повышенного АД и полноты проведенного обследования, это состояние встречается относительно редко. В этой связи выделение индивидуумов с артериальной гипертензией (АГ) и дополнительными факторами риска и применение у них наиболее эффективных антигипертензивных препаратов представляется важнейшей задачей.

Для длительной антигипертензивной терапии рекомендуется использовать препараты длительного действия с 24-часовым контролем АД при однократном приеме. Преимущества таких препаратов – в большей приверженности больных к лечению, меньшей вариабельности АД и, как следствие, более стабильном контроле АД. В перспективе такой подход к терапии АГ должен эффективнее снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений и предупреждать органы поражения. На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются:

- наличие у больного факторов риска;
- поражение органов-мишеней;
- ассоциированные клинические состояния, поражения

почек, метаболический синдром, сахарный диабет (СД);

- сопутствующие заболевания, при которых необходимо 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.

При выборе антигипертензивного препарата необходимо в первую очередь оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества лекарственного средства в определенной

клинической ситуации.

Как отмечается в новых рекомендациях Российского медицинского общества артериальной гипертензии/Всероссийского научного общества кардиологов (РМО-АГ/ВНОК), назначение того или иного антигипертензивного препарата в качестве препарата первого выбора должно основываться на результатах крупных клинических исследований, в которых доказаны высокая эффективность и безопасность применения именно этого препарата у пациентов с подобной клинической ситуацией. В настоящее время для лечения АГ наряду с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), антагонистами кальция (АК), β-адреноблокаторами и диуретиками рекомендованы блокаторы ангиотензиновых рецепторов АТ1 (БАР).

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов – механизм действия

Основной механизм действия препаратов этого класса – блокада рецепторов ангиотензина II (АП) 1 типа, что препятствует реализации большинства его нежелательных эффектов. В действии АП на сосуды различают два механизма – прессорный и депрессорный. Первый опосредуется при влиянии АП на рецепторы 1 типа и приводит к вазоконстрикции, задержке натрия и жидкости, увеличению симпатической активности, снижению тонуса блуждающего нерва, клеточной пролиферации и положительному инотропному эффекту. Депрессорное действие АП реализуется при стимуляции рецепторов 2 типа за счет вазодилатации, особенно выраженной в сосудах головного мозга и почек, натрийуретического действия, антипролиферативного эффекта, активации кининогена, высвобождения оксида азота и простагландина I₂.

В **основе** антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов блокаторов рецепторов АТ1 лежат прямой механизм и два косвенных. Первый связан с ослаблением эффектов АП в условиях селективной блокады АТ1-рецепторов. Второй обусловлен реактивной гиперактивацией ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в условиях блокады АТ1-рецепторов и дополнительной стимуляцией АТ2-рецепторов. Антигипертензивная эффективность БАР не зависит от активности РАС, пола и возраста пациента. У препаратов этого класса нет «ускользания» антигипертензивного эффекта, т.к. их действие не зависит от пути образования ангиотензина II. Если первоначально наиболее привлекательными были низкая частота нежелательных эффектов, сопоставимая с плацебо, и удобство применения, то по мере изучения и накопления **клинического** опыта стало понятно, что, максимально защищая органы-мишени (органопротекция), БАР улучшают выживаемость в первую очередь у больных АГ с высоким риском раз-

вития осложнений – выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ), нарушением почечной функции, СД, сердечной недостаточностью, цереброваскулярным поражением [4].

Такая высокая репутация класса БАР, отмеченная в Российских рекомендациях по АГ 2010 г., **основывается на результатах** клинических исследований у больных АГ различного течения, с органическими поражениями и сопутствующими заболеваниями [4].

Доказательства клинической эффективности БАР

Исследование MARVAL. Микроальбуминурия (МАУ) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Активация РААС является ключевым этапом развития и прогрессирования диабетического поражения почек [11]. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов, уменьшая потери белка с мочой, оказывают в первую очередь нефропротективное действие. В одном из первых **исследований** the MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) у 332 больных СД 2 типа и МАУ изучалось влияние валсартана в дозе 80 мг против амлодипина в дозе 5 мг на величину экскреции белка с мочой в течение 24 нед. [12]. В конце **исследования** у пациентов, принимавших валсартан, наблюдалось достоверно большее (на 44%) снижение экскреции белка с мочой, чем у пациентов, получавших терапию амлодипином (8%). Поскольку снижение АД было одинаковым в обеих группах, антипротеинурический эффект валсартана был АД-независимым.

Ренопротективные эффекты ингибиторов АПФ и БАР у больных с диабетическим поражением почек были обобщены в мета-анализе 127 рандомизированных исследований с включением 73 514 больных [13]. В этом исследовании были подтверждены нефропротективные преимущества, однако указывается, что вероятнее всего они связаны с АД-снижающим действием препаратов. Что касается воздействия препара-

тов, блокирующих активность РААС, включая БАР, в другом мета-анализе в подгруппах больных с СД и без него, участвующих в клинических исследованиях влияния антигипертензивной терапии на риск развития сердечно-сосудистых событий, то дополнительного, более выраженного эффекта в сравнении с другими классами препаратов не выявлено [14]. Следует иметь в виду, что эти данные были получены в подгруппах больных в мета-анализах и к ним необходимо относиться осторожно.

Исследование ROADMAP.

Большое значение для понимания нефропротективных свойств **сартанов** имеют **результаты** недавно завершившегося исследования ROADMAP [24]. В этом исследовании изучалась эффективность терапии олмесартаном с целью предупреждения развития МАУ у больных СД 2 типа (исходно без микроальбуминурии) по сравнению с плацебо. Было рандомизировано 4449 больных СД 2 типа (средний возраст – 58 лет) с исходным АД 136/81 мм рт.ст. (антигипертензивная терапия при включении у 65,3% больных). В обеих группах больных на протяжении 6 лет наблюдения был достигнут одинаковый уровень контроля АД, при этом было показано, что олмесартан снизил риск развития МАУ.

Таким образом, одними из наиболее эффективных антигипертензивных препаратов в отношении как профилактики развития, так и замедления прогрессирования почечной дисфункции являются БАР [2].

Исследование LIFE. Первым и чрезвычайно важным исследованием, подтверждающим огромные возможности класса сартанов, стало исследование LIFE [7]. В нем приняли участие 9193 пациента в возрасте от 55 до 80 лет с диастолическим АД 95–115 мм рт.ст. и/или систолическим АД 160–200 мм рт.ст. и наличием ЭКГ критериев ГЛЖ. Больные с высоким риском осложнений при рандомизации получали либо лозартан 50 мг, либо атенолол 50 мг с возможностью присоединения в дальнейшем других препаратов для достижения целевого уровня АД. В течение последующего 5-летнего наблюдения у больных,

принимавших лозартан, по сравнению с группой больных, принимавших атенолол, наблюдалось 13-процентное снижение риска **основных** сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) без различий в риске развития инфаркта миокарда (ИМ), но с 25-процентным различием в частоте инсультов. Эти данные были получены на фоне более выраженной регрессии ГЛЖ по данным ЭКГ в группе больных, получавших лозартан.

В исследовании LIFE была продемонстрирована высокая эффективность БАР при первичной профилактике инсультов у больных АГ. В других исследованиях (SCOPE, MOSES) было показано, что БАР могут снижать риск развития повторных церебральных событий.

Исследование SCOPE. В это исследование были включены больные пожилого возраста (70-89 лет), страдавшие АГ, которым назначали БАР кандесартан либо плацебо с возможностью добавления других антигипертензивных препаратов по усмотрению лечащего врача [4]. Межгрупповые различия по частоте возникновения первичных конечных точек (комбинированная частота ИМ, инсультов и сердечно-сосудистой смертности) (при снижении на 10,9% в пользу кандесартана) не достигли порога статистической значимости, однако снижение частоты нефатальных инсультов на 27,8% было достоверным ($p=0,04$).

Исследование MOSES. Это было первым сравнительным испытанием гипотензивных средств, применявшихся для вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения, в котором БАР эпросартан сравнивался с антагонистом кальция нитрендипином [5]. Задачей исследования была проверка гипотезы о том, что при одинаковом уровне АД терапия эпросартаном обеспечит более эффективное снижение риска цереброваскулярных эпизодов, чем терапия нитрендипином за счет дополнительных протективных свойств препарата, блокирующего активность ренин-ангиотензиновой системы, реализуемых независимо от снижения АД. Всего в исследо-

вание было включено около 1,5 тыс. больных АГ с эпизодом цереброваскулярного события в анамнезе, разделенных на 2 группы – принимавших эпросартан и нитрендипин. При среднем сроке наблюдения около 2,5 года и одинаковом контроле за уровнем АД риск развития кардиоваскулярных событий оказался достоверно меньше у больных, получавших **лечение БАР.**

Исследование VALUE. В него было включено более 15 000 больных АГ >50 лет с высоким сердечно-сосудистым риском, которым назначали **лечение** на основе либо валсартана, либо амлодипина [15]. Обе схемы терапии были эффективны в снижении АД, хотя отмечалось несколько большее снижение в группе амлодипина с различием между группами 1,5/1,3 мм рт.ст. после года лечения. При 5-летнем наблюдении частота развития основных сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) составила 10,4% в группе амлодипина и 10,6% в группе валсартана (различие недостоверно). Среди вторичных конечных точек в группе амлодипина было достоверно меньше случаев ИМ, отмечалась тенденция к снижению случаев фатальных и нефатальных нарушений мозгового кровообращения, в то время как валсартан снизил количество госпитализаций в связи с развитием сердечной недостаточности.

Дополнительные преимущества, которые были получены в исследовании VALUE с помощью терапии, основанной на валсартане и на амлодипине соответственно, стали основой для создания комбинации этих двух высокоэффективных и хорошо переносимых препаратов в виде многоцелевой терапии.

Исследование JIKEU HEART. В японском исследовании JIKEU HEART у 3081 больного с АГ и высоким риском осложнений (сопутствующие ИБС, ХСН, СД или множественные факторы риска, средний возраст – 65 лет, ИМТ – 24 кг/м²) присоединение к проводимой базовой терапии (67% – АК, 35% – ингибиторы АПФ, 32% – β -блокаторы и др. препараты) валсартана в дозе 40-160 мг способствовало снижению

АД с 139/81 до 132/78 мм рт.ст. [16]. Исследование было многоцентровым проспективным открытым; группой сравнения были больные, получавшие все необходимые препараты, но без БАР. За 3,1 года наблюдения лечение валсартаном сопровождалось уменьшением риска развития событий первичной суммарной конечной точки (сердечные, церебральные и почечные осложнения). Основным эффектом заключался в значительном снижении риска развития инсульта (на 40%) по сравнению с группой больных, у которых АД было выше уровня 132/78 мм рт.ст., но достигалось благодаря применению других препаратов (кроме БАР).

Благоприятный метаболический профиль БАР

В недавно завершившихся клинических исследованиях применение БАР ассоциировалось со значительно меньшим риском развития СД как промежуточной конечной точки по сравнению с другими классами препаратов. В настоящее время неизвестно, обладают ли препараты, влияющие на активность ренин-ангиотензиновой системы, дополнительным антидиабетогенным действием, или у них отсутствует диабетогенное действие, как у диуретиков и β -блокаторов, и в меньшей степени – у антагонистов кальция [1].

В исследовании LIFE [3] было отмечено, что среди больных, получавших лечение на основе лозартана, частота возникновения случаев СД 2 типа была значительно меньше, чем у получавших лечение на основе атенолола. Следует отметить, что в ранее упоминавшемся исследовании VALUE [6] риск развития новых случаев СД у больных в группе БАР по сравнению с группой АК оказался достоверно меньше. Огромный по выборке больных (22 клинических исследования с включением более 160 тыс. больных) мета-анализ 2007 г. показал, что ассоциация антигипертензивных препаратов с риском развития СД – самая низкая для БАР и ингибиторов АПФ, далее – антагонистов кальция, β -блокаторов и диуретиков [20].

Сартаны в составе комбинированной терапии

Результаты современных клинических исследований подчеркивают важность достижения целевых уровней АД у больных АГ, что предполагает необходимость назначения комбинации антигипертензивных препаратов. В новых рекомендациях РМОАГ/ВНОК назначение комбинации двух гипотензивных препаратов рассматривается как альтернатива монотерапии уже в начале лечения [2].

Применение комбинированной терапии должно отвечать следующим условиям:

- препараты должны иметь взаимодополняющее действие;
- должно достигаться улучшение **результата** при их совместном применении;
- препараты должны иметь близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели, что особенно важно для фиксированных комбинаций.

В соответствии с Российскими рекомендациями по АГ комбинации делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии в полной мере реализуются только в рациональных комбинациях антигипертензивных препаратов. К ним относятся: ингибиторы АПФ+диуретик; БАР+диуретик; ингибиторы АПФ+АК; БАР+АК; дигидропиридиновый АК+β-адреноблокаторы; АК+диуретик; β-адреноблокатор+диуретик. Для комбинированной терапии АГ могут использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации препаратов, причем последние являются более перспективными.

Комбинация препаратов, блокирующих активность РАС (ингибиторы АПФ, БАР) и диуретиков, является наиболее популярной в терапии АГ благодаря высокой АД-снижающей эффективности, защите органов-мишеней, хорошей безопасности и переносимости, а также привлекательным фармакоэкономическим показателям. Препараты потенцируют действие друг друга за

счет взаимодополняющего влияния на основные звенья регуляции АД и блокирования контррегуляторных механизмов. Снижение объема циркулирующей жидкости вследствие салуретического действия диуретиков приводит к стимуляции РАС, чему противодействуют ингибиторы АПФ и БАР.

У больных с низкой активностью ренина плазмы ингибиторы АПФ обычно недостаточно эффективны, и добавление диуретика, приводящего к повышению активности РАС, позволяет ингибитору АПФ реализовать свое действие. Это расширяет круг больных, отвечающих на терапию, и целевые уровни АД достигаются более чем у 80% пациентов. Ингибиторы АПФ предотвращают гипокалиемию и уменьшают негативное влияние диуретика на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Данная комбинация хорошо зарекомендовала себя в многочисленных клинических испытаниях и одобрена международными и отечественными рекомендациями [1,2,8,9]. В последнее время появляется все больше исследований с использованием комбинаций БАР с АК. Дополнительным преимуществом этой комбинации является лучшая переносимость лечения. Как указывалось ранее в Европейских рекомендациях по АГ, фиксированная комбинация АК и БАР может в значительной степени повысить эффективность лечения больных с этим заболеванием [1].

Послесловие к клиническим исследованиям.

Для БАР доказано положительное влияние на состояние органов-мишеней и снижение риска развития сердечно-сосудистых событий, отмечена самая высокая приверженность пациентов к лечению за счет высокой эффективности и наилучшей среди всех классов снижающих АД препаратов переносимости лечения. За последние годы показания к применению БАР существенно расширились. К ранее имевшимся показаниям назначения БАР (кашель при приеме ингибиторов АПФ, а затем нефропатия при СД типа 2, диабе-

тическая МАУ, протеинурия, ГЛЖ) добавились такие, как ХСН, перенесенный ИМ, мерцательная аритмия, метаболический синдром и СД.

Одним из наиболее часто используемых в клинической практике БАР является валсартан (Нортиван, «Гедеон Рихтер», Венгрия). Применение Нортивана у пациентов с артериальной гипертензией приводит к снижению АД без изменения ЧСС. У большинства пациентов после приема разовой дозы препарата начало антигипертензивного действия наблюдается в течение 2 ч., а максимальное снижение АД достигается в течение 4–6 ч. и сохраняется в течение 24 ч. Валсартан не влияет на концентрацию общего холестерина, триглицеридов, глюкозы натощак и мочевой кислоты в сыворотке крови, что обуславливает его эффективность у пациентов с сопутствующей патологией.

Заключение

Активация ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы имеет огромное значение как один из основных механизмов развития АГ и поражения органов-мишеней, а в дальнейшем – и сердечно-сосудистых осложнений. Блокада РАС с помощью БАР сопровождается не только снижением АД до целевого уровня у больных АГ, но и уменьшением числа сердечно-сосудистых, церебральных (в том числе повторных инсультов) и почечных осложнений и улучшением прогноза. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов занимают важное место среди других терапевтических стратегий в лечении больных с сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями, отличаясь сочетанием высокой эффективности и безопасности. Препараты, блокирующие активность этой системы, находят все более широкое применение в клинической практике. Для усиления АД-снижающего действия БАР рекомендуются в комбинации с диуретиками и особенно АК, что способствует достижению у большего числа больных АГ контроля за уровнем АД и улучшению прогноза. ■

Список литературы находится в редакции

Место тиазидных диуретиков в лечении артериальной гипертензии: фокус на Индапамид



Сармасаева А. М.

НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы

Ключевым событием двадцатого столетия в области кардиологии явилось применение первого тиазидного диуретика в 1958 году. На протяжении 40 лет диуретики являлись препаратами первого выбора для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [1]. В настоящее время диуретики используются при широком спектре заболеваний и симптомов: сердечной недостаточности, нефротическом синдроме и чаще применяются в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

Поиск оптимальных вариантов рациональной фармакотерапии артериальной гипертензии является важной проблемой современной кардиологии [2, 3]. Для лечения большинства больных АГ должен осуществляться выбор из 5 основных классов антигипертензивных препаратов в зависимости от поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний [1-3]. Среди всех групп препаратов диуретики занимают особое место, потому как применяются при лечении АГ значительно дольше, чем другие антигипертензивные препараты, а именно – с конца 50-х годов. За эти годы отношение к диуретикам как к антигипертензивным препаратам существенно изменилось [3-5]. Но тем не менее, в настоящее время можно с уверенностью говорить о том, что диуретики являются одним из наиболее ценных классов антигипертензивных средств, на что указывают как международные, так и отечественные рекомендации по лечению АГ [2-6].

Особенность и ценность этих препаратов заключается в их положительном влиянии на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, что доказано в многочисленных многоцентровых проспективных исследованиях [6-10].

Как известно, диуретики в зависимости от механизма действия и уровня воздействия на нефрон делятся на шесть групп: **тиазиды, тиазидоподобные, петлевые, калийсберегающие, осмотические и ингибиторы карбоангидразы** [1].

Тиазидные диуретики действуют в основном на клетки дистального извитого канальца изнутри, где они блокируют реабсорбцию натрия хлорида [1,9]. Это приводит к снижению объема циркулирующей крови, следовательно, к снижению сердечного выброса и уровня артериального давления (АД). Этот эффект наступает через 1-2 часа и длится как правило 12-18 часов. Тиазиды являются самыми сильными калийвыводящими мочегонными [9,10]. Тиазидоподобные диурети-

ки структурно схожи с тиазидами, при этом наряду с незначительной диуретической активностью, обладают выраженным антигипертензивным свойством [8-10]. Петлевые диуретики воздействуют на толстые восходящие отделы петли Генле, блокируя реабсорбцию ионов натрия, хлора и воды, вызывают выраженный диурез [1,9]. Этими препаратами пользуются для лечения отеочного синдрома различного генеза. Калийсберегающие диуретики (спиронолактон) связаны с конкурентной блокадой связывания альдостерона с рецепторами собирательных трубок почечных нефронов, вследствие чего уменьшают реабсорбцию натрия и секрецию калия [1,10]. В результате повышается выведение натрия и воды, при сохранении калия в кровотоке. Эти препараты применяются в основном при сердечной недостаточности, асците и при гипокалиемии. Осмотические диуретики вызывают нарушение реабсорбции жидкости и натрия в

канальцевом аппарате почек, что связано с их высокой осмотической активностью [9,10]. В конечном итоге это приводит к массивному диурезу. Механизм действия еще одного диуретика связан с угнетением фермента карбоангидразы в проксимальных канальцах почек, вследствие чего снижается реабсорбция бикарбоната. При этом неабсорбированный натрий выделяется в виде бикарбонатов с мочой [1,9,10].

К более молодому поколению мочегонных препаратов относятся **тиазидоподобные диуретики**. Они применяются в малых дозах и в отличие от тиазидов гораздо меньше влияют на реабсорбцию натрия хлорида, соответственно обладают минимальным калий-выводящим свойством [3,8]. Эти обстоятельства позволяют рассуждать об отсутствии у тиазидоподобных диуретиков отрицательного метаболического и диабетогенного эффекта [3,10].

Ярким представителем тиазидовых диуретиков является **индапамид**. Он широко применяется в качестве антигипертензивного препарата в виде монотерапии и в сочетании с другими гипотензивными препаратами [8,10].

Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут успешно применяться у пациентов с изолированной систолической АГ, в том числе у пожилых пациентов. Однако, на сегодняшний день индапамид имеет более широкий диапазон применения [3,11]. Клинический эффект индапамида **зависит от используемой дозы**. При назначении в высоких дозах индапамид вызывает натрийурез и диурез, между тем, в дозах до 2,5 мг/сут индапамид действует в основном как артериальный вазодилататор. Суточный объем мочи существенно не изменяется при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг/сут, но увеличивается на 20% при назначении препарата



в дозе 5 мг/сут. Следовательно, по основному механизму действия индапамид является периферическим вазодилататором, который при назначении в высоких дозах способен оказывать диуретическое действие [11-14]. Это приводит к уменьшению общего периферического сопротивления сосудов току крови и снижению артериального давления. Однако механизмы такого эффекта продолжают выясняться [12]. В частности, было показано, что индапамид снижает чувствительность гладкомышечных клеток сосудов к прессорным влияниям норадреналина и ангиотензина II [13]. По-видимому, это связано с тем, что индапамид ингибирует входящий кальциевый ток в гладкомышечных клетках [12-14]. Кроме того, препарат угнетает образование в тромбоцитах тромбоксана A₂, обладающего сосудосуживающим действием [15], стимулирует образование в эндотелии простациклина PGI₂ и в почках простагландина PGE₂, обладающих сосудорасширяющим действием [16-18], и восстанавливает активность конститутивной NO-синтазы, которая синтезирует оксид азота (NO), проявляющий сосудорасширяющий эффект [19]. Индапамид также снижает уровень норметанефрина (метаболит, образующийся при разрушении норадреналина

катехол-О-метилтрансферазой), что свидетельствует о некотором снижении симпатического тонуса, вносящего вклад в сужение сосудов [18-20].

Индапамид имеет доказанное органопротективное действие.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PATS (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 (ОР 0,71; p<0,001) [21]. Результаты исследования PATS послужили основанием для установления в рекомендациях показания к применению тиазидных диуретиков для вторичной профилактики инсультов. По результатам исследования LIVE (Left Ventricular Hypertrophy: Indapamide versus Enalapril, n=505, длительность лечения 12 мес.), у больных мягкой и умеренной АГ с верифицированной при эхокардиографии ГЛЖ при сопоставимом снижении АД 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; $p=0,049$) [22]. Так как ГЛЖ является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, доказанная способность индапамида **влиять на регрессирование гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ)** является важным преимуществом препарата.

Другой независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений – микроальбуминурия (МАУ), являющаяся ранним маркером нарушения функции почек [23,24]. МАУ предполагает наличие эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, дислипидемии, гиперкоагуляции. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по гипертензии, наличие МАУ свидетельствует о поражении органов-мишеней [6].

В рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании NESTOR (NatriliX SR vs Enalapril Study in Type 2 Diabetic Hypertensives with L Microalbuminuria, $n=570$, продолжительность лечения 12 мес.) 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 [25]. По антипротеинурическому эффекту индапамид не уступал представителю эталонного нефропротективного класса ИАПФ эналаприлу (ОР 1,08; 95% ДИ 0,89-1,31). Получено подтверждение выраженной антигипертензивной активности, метаболической нейтральности и нефропротективного действия индапамида, что делает возможным его применение в качестве одного из средств **первого выбора для лечения пациентов с АГ и СД 2-го типа**, а потенциально – как дополнительного к ИАПФ препарата при необходимости комбинированной терапии [25].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании X-cellent ($n=1758$, $n=388$, средний возраст 59 лет) сравнивались антигипертензивная эффективность и переносимость индапамида SR, амлодипина и кандесартана у больных АГ, в том числе с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) [26]. Снижение систолического АД в общей группе и у больных с ИСАГ на фоне терапии исследуемыми препаратами сопоставимо. В общей группе 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. соответственно, достоверность различий между индапамидом SR и амлодипином $p<0,1$), вследствие меньшего влияния на уровень диастолического АД. На фоне терапии индапамидом SR у больных с ИСАГ не отмечено существенной динамики диастолического АД по сравнению с исходными значениями (повышение на 0,5 мм рт.ст., недостоверно) в отличие от терапии амлодипином и кандесартаном (снижение на 3,0 и 2,6 мм рт.ст. соответственно). Различия в динамике диастолического АД между индапамидом SR и амлодипином достоверны. По данным суточного мониторирования АД (СМАД), в группе больных с ИСАГ индапамид SR по сравнению с амлодипином более эффективен в отношении снижения систолического АД (на 9,8 и 2,9 мм рт.ст. соответственно) [26]. Индапамид, безусловно, является эффективным антигипертензивным средством, так как он соответствует самым жестким критериям эффектив-

ности антигипертензивных препаратов и **не уступает по эффективности эналаприлу в дозе 20 мг и амлодипину в дозе 5 мг**. Кроме того, он сохраняет высокую эффективность при длительном применении. **Индапамид не влияет на липидный спектр и углеводный обмен**. Его можно считать наиболее безопасным диуретиком для лечения больных с АГ [27]. По данным многих авторов, только у 1% больных, принимающих индапамид, развивается гипокалиемия, а среднее снижение уровня калия составляет всего 0,3 ммоль [28]. В опросе в рамках исследования Аргус-2 наиболее важными факторами, препятствующими достижению целевого АД, в 80% случаев врачи назвали экономические причины, то есть ограниченные возможности лечения из-за дороговизны препаратов [30]. Этот фактор является определяющим в использовании генерических препаратов во всем мире. Чрезмерное количество дженериков, которые достигают десятков и сотен, крайне затрудняет оценку качества конкретного препарата. В настоящее время эксперты предлагают соблюдение некоторых правил для оценки качества дженериков:

- указание на соответствие (или несоответствие) производства препарата положениям GMP (качественная производственная практика).
- наличие сведений о фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности воспроизведенного препарата, опубликованные в печати, с указанием степени отклонения от оригинального лекарственного средства.
- доказательства терапевтической эквивалентности дженерика инновационному препарату, полученные путем корректных сравнительных исследований.
- опыт использования препарата в России, данные широкомасштабных проектов с годовым и

более длительным наблюдением пациентов [31].

Одним из немногих дженериков индапамида, соответствующих требованиям экспертов, предъявляемым к качественному дженерическому препарату, является Индап (индапамид, PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic) [32].

Терапевтическая эквивалентность дженерика индапамида Индап (PRO.MED.CS Praha a. s., Чехия) в сравнении с обычной и ретардной формой оригинального препарата доказана в многоцентровом российском исследовании [32]. В исследование было включено 64 пациента (40 пациентов в Москве и 24 пациента в Ярославле), из них 17 (26,6%) мужчин и 47 (73,4%) женщин. Средний возраст пациентов составил $57,8 \pm 9,8$ года (включались пациенты от 38 лет до 81 года). В соответствии с проведенной рандомизацией 32 пациента начали лечение с приема Индапа, 16 пациентов – с приема Арифона и еще 16 пациентов – с приема Арифона ретард. Через 3 недели терапии изучаемые препараты индапамида приводили к достоверному снижению как САД, так и ДАД, при этом различия между группами были незначительными. Добавление ингибитора АПФ лизиноприла в дозе 10 мг в сутки приводило к дополнительному снижению АД, которое регистрировалось на 6-й неделе исследования. На фоне монотерапии Индапом, Арифоном и Арифон-ретардом целевые уровни АД были достигнуты у 50,0%, 54,5% и 46,7% пациентов соответственно, тогда как комбинированная терапия способствовала увеличению частоты нормализации АД: 82,8%, 87,5% и 76,7%, соответственно. Достоверных отличий в отношении регистрации побочных явлений по каждому изучаемому препарату и, следовательно, переносимости и безопасности терапии этими препаратами выявлено не было ($p > 0,05$). Результаты исследова-

ния позволили авторам заключить, что «**назначение в повседневной клинической практике препарата Индап, для которого, наряду с хорошими данными по биоэквивалентности, имеются также объективные доказательства терапевтической эквивалентности оригинальному препарату, можно считать вполне оправданным, если врач выбирает для лечения АГ тиазидоподобный диуретик индапамид**» [28].

Кроме того, известно, что при терапии индапом у 46% пациентов пожилого возраста с мягкой и умеренной АГ целевой уровень целевого АД достигается уже через 4 нед., у 86 % — через 12 нед. При анализе показателей суточного мониторирования АД выявлено достоверное снижение систолического АД за сутки (исходное – $138,26 \pm 1,67$ мм рт.ст., после лечения – $127,79 \pm 2,16$ мм рт.ст.) в дневные и ночные часы, диастолического АД в ночное время (исходное – $68,9 \pm 1,79$ мм рт.ст., после лечения – $63,74 \pm 1,83$ мм рт.ст.) [33]. На фоне терапии Индапом не отмечено достоверного изменения вариабельности как систолического, так и диастолического АД. Обнаружено достоверное снижение показателей нагрузки давлением: ИВСАД за сутки, день и ночь – на 37,7; 33,9 и 45,9% соответственно; ИВДАД – на 52,71% и ИПДАД – на 49,5% в ночные часы. При анализе показателей ЭхоКГ отмечено уменьшение левых отделов сердца, индекса массы миокарда на 7%, увеличение фракции выброса левого желудочка.

После 12-недельного курса лечения зафиксировано достоверное снижение уровня суточной микроальбуминурии. Отмечалось позитивное влияние Индапа на вегетативный гомеостаз больных (LF/HF исходно – $5,20 \pm 0,75$, после лечения – $2,70 \pm 0,68$).

Показатели углеводного, липидного и пуринового обмена в процессе лечения Индапом достоверно не изменились. Выяв-

лено незначительное снижение уровня калия в крови ($4,61 \pm 0,12$ и $4,17 \pm 0,12$ соответственно), однако эти изменения оставались в пределах нормы.

Анализ результатов опросника MOS SF-36 показал, что уровень качества жизни пациентов до лечения Индапом составлял $45,9 \pm 3,0$, после лечения – $47,9 \pm 3,2$ балла. По отдельным шкалам прослеживали отчетливую позитивную динамику ролевого физического и эмоционального функционирования (увеличение оценки на 7 и 6 % соответственно), общего здоровья и жизнелюбия на 7% по каждой из них. На фоне проведенного лечения Индапом выявлено повышение ряда показателей, отражающих улучшение состояния когнитивномнестических функций. Наиболее благоприятную динамику наблюдали со стороны шкалы отсроченного воспроизведения (увеличение оценки на 22%) [33].

Заключение

Таким образом, анализ многочисленных литературных данных свидетельствует о высокой эффективности и безопасности тиазидоподобного диуретика – индапамида. Доказано положительное влияние индапамида на «жесткие» конечные точки, в первую очередь у пожилых пациентов. В Казахстане единственный дженерик индапамида, имеющий объективные доказательства терапевтической эквивалентности оригинальному препарату, это Индап. В ряде российских исследований доказано, что Индап метаболически нейтрален, обладает высокой антигипертензивной эффективностью, кардио- и нефропротекцией. Он имеет безопасную капсулированную форму. Индап может применяться как в сочетании с липидснижающими и антигипергликемическими препаратами, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. ■

Сравнительный мета-анализ эффективности сартанов при лечении артериальной гипертензии



Барышникова Г. А.

ФГУ Учебно-научный медицинский центр управления делами Президента РФ
г. Москва

В настоящее время в мире артериальной гипертензией (АГ) страдает один миллиард человек. АГ является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а из-за широкого распространения вносит существенный вклад (от 35 до 45%) в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [1]. По мере старения населения и увеличения роли таких способствующих факторов, как ожирение, малоподвижный образ жизни и курение, к 2025 г. ожидается увеличение доли сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности населения до 60% (до 1,56 млрд. человек) [1,2]. Заболеваемость и смертность, связанные с неконтролируемой АГ, являются причиной существенного экономического бремени в виде расходов на лекарства, госпитализацию, хирургическое вмешательство и прочие ресурсы здравоохранения. Несмотря на широкую осведомленность о последствиях АГ и доступность эффективных методов лечения, до 32% пациентов, страдающих АГ, не получают эффективных противогипертензивных препаратов [3].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в патофизиологии АГ, выступая первичным регулятором объема жидкости, водно-солевого баланса и объема крови. При повышении активности РААС ангиотензин-II вызывает вазоконстрикцию, повышение секреции альдостерона и активности симпатической нервной системы, что в совокупности способствует становлению и прогрессированию АГ. Блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА) регулируют работу РААС, блокируя активацию рецепто-

ров ангиотензина-II подтипа AT1, что сопровождается вазодилатацией, уменьшением секреции вазопрессина, выработки и секреции альдостерона.

На протяжении ряда лет важную роль в лечении АГ играют БРА II, входящие в список основных антигипертензивных препаратов, которые практически сразу заявили о себе не только как о средствах для лечения АГ, но и о перспективных препаратах для предотвращения ряда ССО, лечения хронической сердечной недостаточности и заболеваний почек. Основания для их назначения

при АГ значительно расширены (рис.1), и сегодня совсем не обязательно иметь предшествующий печальный опыт применения ингибиторов АПФ в виде мучительного сухого кашля или ангионевротического отека для выбора сартанов как противогипертензивных препаратов, т.е. БРА II обрели самостоятельную ценность.

Наработана серьезная доказательная база по применению этих препаратов, и, разумеется, появилась потребность провести сравнительную оценку эффективности и безопасности отдельных представите-

лей класса сартанов. Этой цели служит мета-анализ Nixon R.M. с соавт. [4], посвященный оценке сравнительной эффективности валсартана в лечении АГ в ряду прочих БРА II. В настоящее время в России широко используются лозартан, валсартан, реже – эпросартан, ирбесартан, телмисартан, кандесартан. За каждым из этих препаратов значительная доказательная база, например лозартан доказал свои преимущества перед атенололом в лечении АГ с сопутствующей гипертрофией левого желудочка (исследование LIFE), ирбесартан доказал наличие у него мощного нефропротективного потенциала (исследования IDNT и IRMA-2), эпросартан эффективно предупреждал развитие повторного инсульта в исследовании MOSES. Что касается сравнения противогипертензивной активности различных сартанов, то в большинстве посвященных этому вопросу мета-анализов сообщалось о сопоставимой активности различных БРА [5], однако при этом либо не рассматривалась эффективность валсартана, либо он применялся в низкой дозе (до недавнего

времени валсартан применялся в основном в дозе 80 мг/сут., в то время как с 2001 г. рекомендуемая стартовая доза валсартана для лечения АГ 160 мг/сут., максимальная – 320 мг/сут.).

Валсартан поистине «препарат-многостаночник», доказавший свою эффективность при АГ (исследование VALUE), при хронической сердечной недостаточности (исследование Val-HeFT), при остром инфаркте миокарда (исследование VALIANT). Общее число включенных в эти исследования пациентов превысило 34 тыс. человек. Валсартан стал первым препаратом из класса БРА II, который был зарегистрирован для лечения больных ХСН. В исследовании **Val-HeFT** [7] в течение 2 лет наблюдали 5010 больных ХСН со II-IV ФК NYHA, которые получали рекомендуемую терапию, в составе которой могли назначать иАПФ, бета-блокаторы, диуретики и дигоксин. К проводимой терапии был добавлен либо валсартан в стартовой дозе 40-80 мг с последующим увеличением до 160 мг 2 раза/сут., либо плацебо. Добавление валсартана к проводимой терапии, вклю-

чая иАПФ в 93% случаев, привело к снижению риска развития смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости на 13,2% ($p=0,009$) в основном за счет снижения количества госпитализаций вследствие ХСН. В подгруппе пациентов, не получавших иАПФ, применение валсартана снижало риск общей смертности на 33,1 % ($p=0,017$), а риск развития комбинированной точки (общая смертность+сердечно-сосудистые события) – на 44 % ($p=0,0002$). В исследовании Val-HeFT было показано, что при лечении валсартаном наблюдается достоверное по сравнению с плацебо, снижение активности мозгового натрийуретического пептида, считающегося одним из важных маркеров прогрессирования сердечной недостаточности. При лечении валсартаном отмечалось и меньшее, по сравнению с группой плацебо, нарастание активности норадреналина – еще одного неблагоприятного прогностического маркера. В результате дополнительного анализа результатов исследования Val-HeFT была обнаружена способность этого препарата предупреждать развитие мерцательной аритмии. В исследовании **VALIANT** [8] изучалось применение валсартана у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным сердечной недостаточностью и/или дисфункцией левого желудочка, с использованием БРА в сравнении с иАПФ на течение острого ИМ. В исследование включались больные в течение 0,5-10 дней после развития ИМ. По данным этого исследования, монотерапия валсартаном в дозе 160 мг 2 раза/сут оказалась такой же эффективной в лечении постинфарктных больных с дисфункцией левого желудочка и/или сердечной недостаточностью, как и монотерапия каптоприлом в дозе 50 мг 3 раза/сут., ценность применения которого в подобной ситуации была доказана ранее. Следует отметить лучшую переносимость валсартана. Вместе с тем комбинированная терапия ингибитором АПФ и БРА не давала дополнительного улучшения прогноза у больных после ИМ по сравнению с монотерапией иАПФ.



Рис. 1. Клинические ситуации в пользу применения БРА II в рекомендациях ВНОК

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

По итогам VALIANT оба препарата можно в равной степени применять при остром инфаркте миокарда у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Выбор будет, очевидно, определяться переносимостью и стоимостью этих препаратов. В исследовании *KYOTO HEART* [9] оценивали у 3031 пациента эффективность валсартана, при соединенного к проводимой антигипертензивной терапии у больных с неконтролируемой АГ и высоким риском осложнений. Пациенты были рандомизированы в группу получающих дополнительно валсартан в дозе до 320 мг/сут. и группу получающих другие препараты за исключением БРА. В качестве первичной конечной точки была сумма всех фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. В среднем период наблюдения составил 3,3 года. В обеих группах был достигнут одинаковый контроль за уровнем АД: давление снизилось со 157/88 до 133/76 мм рт.ст. У больных группы валсартана по сравнению с другой группой достоверно снизился риск развития событий первичной конечной точки на 45%. Таким образом, присоединение валсартана к лечению недостаточно контролируемых больных АГ не только позволило добиться целевого уровня, но и значительно улучшило прогноз.

В исследовании VALUE (2004) также осуществлялось увеличение дозы валсартана с 80 мг до 160 мг/сут. [10], поскольку в этих исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность валсартана, целесообразно сравнить эффект валсартана и других сартанов в сопоставимых дозах.

Nixon R.M. с соавт. [4] при проведении в 2009 г. крупного мета-анализа (13 тыс. пациентов) учел недостатки проведенных ранее мета-анализов, отобрав для анализа исследования, в которых различные сартаны назначались в сопоставимых дозах, в том числе исследования с валсартаном, используемым в более высоких дозах (160-320 мг/сут.).

Как уже сообщалось ранее, целью мета-анализа было изучение сравнительной эффективности разных сартанов в снижении систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД у больных с эссенциальной АГ. Были проанализи-

Препарат	Количество исследований
Лозартан	13
Валсартан	12
Кандесартан	6
Ирбесартан	6
Телмисартан	5
Олмесартан	2

Рис. 2. Распределение препаратов по количеству исследований, в которых оценивалась их эффективность в мета-анализе (R.M. Nixon et al., [4])

Препараты	Низкие дозы, мг	Средние дозы, мг	Высокие дозы, мг
Лозартан	50	100	—
Валсартан	80	160	320
Кандесартан	8	16	32
Ирбесартан	—	150	300
Телмисартан	—	40	80
Олмесартан	10	160	320

Рис. 3. Суточные дозы сартанов, используемых в исследованиях, включенных в мета-анализ (Nixon R.M. с соавт. [4])

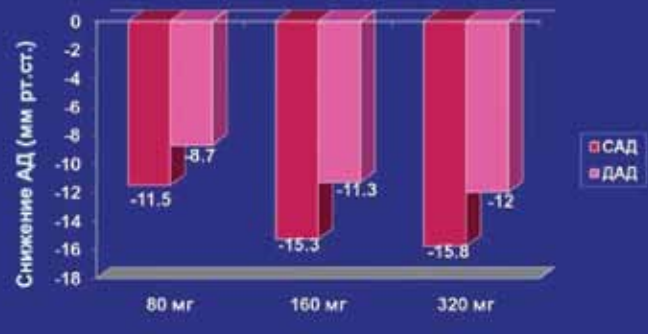


Рис. 4. Связь гипотензивного эффекта валсартана с используемой дозой (мета-анализ Nixon R.M. с соавт. [4])

рованы результаты краткосрочных проспективных рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований, проведенных за период с октября 1997 г. по май 2008 г. (более 10 лет), в которых у больных АГ (лица старше 18 лет с 1-2 степенью повышения АД, ДАД – 90-115 мм рт.ст.) применялся хотя бы один

сартан. Были использованы англо- и германоязычные базы данных MEDLINE, EMBASE, EMBASE Alert, а также базы данных Кокрановских систематических обзоров и клинических исследований и научного цитирования (SciSearch). Всего в мета-анализ было включено 31 исследование (13110 больных), распреде-

ление по количеству исследований с применением различных сартанов приведено на рисунке 2. Авторы мета-анализа включали только те исследования, в которых титрование доз препаратов либо не проводилось, либо проводилось форсированно. При этом дозировки сартанов классифицировались как «низкие», «средние» и «высокие» (рис. 3).

При оценке результатов мета-анализа авторы прежде всего отметили связь эффекта всех БРА с используемой дозой препаратов. На рисунке 4 приведены данные по снижению САД и ДАД при использовании различных доз валсартана. При этом валсартан в дозе 160 мг оказался эффективнее лозартана в дозе 100 мг (рис.5) и ирбесартана в дозе 150 мг/сут. (рис.6). Таким образом, валсартан снижал САД достоверно лучше, чем лозартан (на 3,31 мм рт.ст.) и ирбесартан (на 3,56 мм рт.ст.), и ДАД – лучше, чем лозартан (на 1,95 мм рт.ст.), ирбесартан (на 2,06 мм рт.ст.) и кандесартан (на 1,85 мм рт.ст. (рис.7). Других статистически достоверных различий в эффективности различных сартанов, при использовании их в эквивалентных дозах обнаружено не было.

Для уточнения этих данных авторы мета-анализа рекомендуют провести специально спланированные рандомизированные клинические исследования с прямым сравнением разных препаратов друг с другом.

В настоящее время на российском рынке появился препарат Валз (фармацевтическая компания Актавис). Отличительной особенностью Валза является наличие всех трех зарегистрированных показаний, как и у оригинального валсартана: АГ, ХСН и повышение выживаемости пациентов с острым инфарктом миокарда. Это может быть важно для практического врача при выборе назначаемого препарата. Следует отметить и наличие

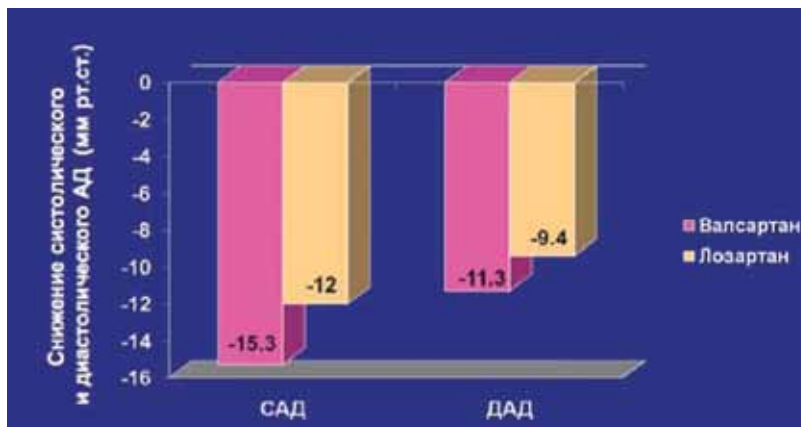


Рис. 5. Сравнительная эффективность валсартана (160 мг/сут.) и лозартана (100 мг/сут.) у больных с 1 и 2 степенью повышения АД при применении в течение 12 нед. (мета-анализ Nixon R.M. с соавт. [4])

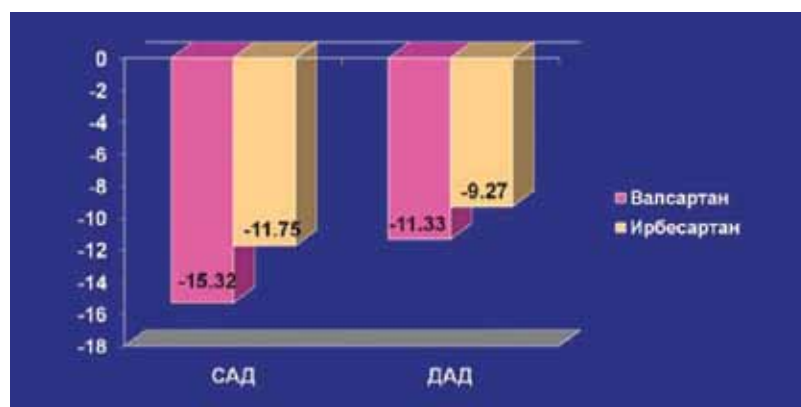


Рис. 6. Сравнительная эффективность валсартана (160 мг/сут.) и ирбесартана (150 мг/сут.) у больных с 1 и 2 степенью повышения АД при применении в течение 12 нед. (мета-анализ Nixon R.M. с соавт. [4])

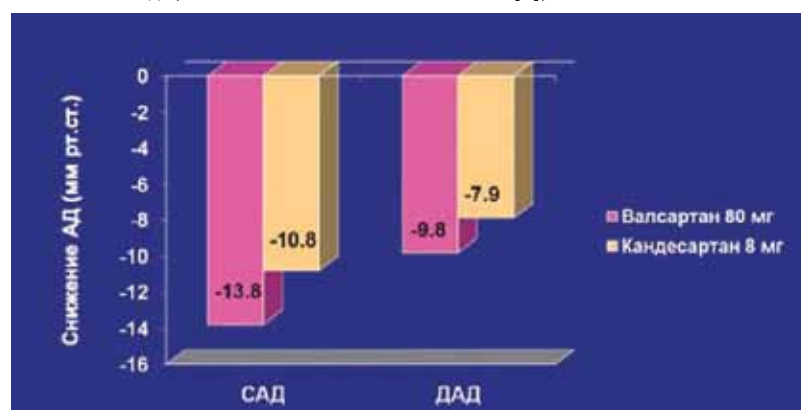


Рис. 7. Сравнительная эффективность валсартана (80 мг/сут.) и кандесартана (8 мг/сут.) у больных с 1 и 2 степенью повышения АД при применении в течение 12 нед. (мета-анализ Nixon R.M. с соавт. [4])

комбинированного препарата валсартан+гидрохлоротиазид Валз Н, более выраженно снижающего АД по сравнению с валсартаном. По результатам исследования на биоэквивалентность доказано, что Валз эквивалентен оригинальному валсартану. Валз

сочетает высокую эффективность и сравнительно невысокую стоимость, что делает препарат доступным для большинства пациентов. ■

РМЖ. Кардиология.
Том 18. №22 (386, 2010)

Опыт применения препарата «Амлотоп» в лечении артериальной гипертензии у больных пожилого возраста



Кайрбеков А.К.

Казахский Национальный Медицинский Университет
им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Уровень распространенности артериальной гипертензии (АГ) в Казахстане постоянно увеличивается. Согласно последним статическим данным АГ составляют 31,3% среди мужчин, 28,7% среди женщин, что существенно влияет на состояние здоровья, продолжительность и качества жизни и рассматривается как основной фактор риска в развитии ряда серьезных сердечно-сосудистых осложнений приводящих к инвалидизации и смерти людей, в том числе населения трудоспособного возраста (1.2). Поэтому выработка тактика лечения АГ является одной из наиболее важных проблем современной кардиологии.

Большое количество гипотензивных препаратов различных групп создает определенные трудности при выборе оптимального медикамента для коррекции АД. Особенно сложен выбор гипотензивного препарата у пожилых больных, в связи с наличием множественной сопутствующей патологии и особенностями фармакодинамики лекарственных препаратов. Основная цель лечения пожилых больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности от них (3.4). В связи с этим наиболее приемлемой признана терапевтическая стратегия, предусматривающая применение препаратов с селективным механизмом действия. В настоящее время, несмотря на появления новых классов антигипертензивных препаратов, антагонисты кальция

продолженного действия сохраняют свое лидирующее положение и остаются одной из групп для лечения артериальной гипертензии по рекомендациям ВОЗ и Национальных комитетов по АГ.

Среди антагонистов кальция продолженного действия амлодипин – самый популярный в мире и наиболее изученный с позиции доказательной медицины. Амлодипин относится к дигидропиридинам 3-го поколения. В отличие от других АК амлодипин имеет большую продолжительность действия и селективность в отношении коронарных и периферических сосудов, практически лишен инотропного эффекта и влияния на функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость, что определяет явные преимущества клинической практики.

Относительно недавно в Казахстане был зарегистрирован препа-

рат «Амлотоп» фармацевтической компании STADA CIS.

Проведенные исследования по биоэквивалентности продемонстрировали его полное соответствие оригинальному препарату (5.6). Безусловно, представляет практический интерес проведение клинического исследования Амлотоп в лечении АГ у пожилых больных.

Цель исследования – оценка клинической эффективности и безопасности препарата Амлотоп в лечении АГ у пожилых возрастных групп.

Материал и методы исследования

Для исследования были отобраны 30 больных с АГ 3 степени, степень риска 4, терапевтического отделения городской клинической больницы №1 г. Алматы. В иссле-

дование не включали больных со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, гемодинамически значимыми пороками сердца, сахарным диабетом, а также больных с психическими заболеваниями, дыхательной и почечной недостаточностью.

В исследование были включены 22 мужчины (73,3%) и 8 женщин (26,7%) в возрасте от 67 до 77 лет, средний возраст составил $72,1 \pm 1,7$ лет. Длительность заболевания АГ колебалась от 10 до 25 лет и составила в среднем около $17,5 \pm 1,8$ лет. До включения в исследование 23 человека (74,3%) получали различную антигипертензивную терапию как в виде монотерапии, так в виде комбинированной терапии, при этом у всех пациентов на момент отбора АД было выше «целевого уровня» и, следовательно эффект проводимой ранее терапии был расценен как неадекватный, остальные больные регулярного лечения не получали.

Все пациенты были в стабильном состоянии, состояние их было расценено как компенсированное, перед исследованием отменялись все антигипертензивные препараты по меньшей мере на 7 дней и затем назначался Амлотоп в дозе 5 мг (или 10 мг) в сутки. Общая длительность активной терапии составила 12 недель. У всех исследуемых до начала и после лечения оценивали следующие показатели: общие клинические, функциональные (ЭКГ, ЭхоКГ), исходная частота сердечных сокращений (ЧСС) по электрокардиограмме (ЭКГ), исходное систолическое диасто-

лическое давления (САД и ДАД), показатели внутрисердечной гемодинамики, содержание общего холестерина и сахара крови.

Эффективность лечения оценивали по уровню снижения АД, через 2-4 и 14-16 дней от начала терапии путем определения клинического АД аускультативным методом в соответствии с рекомендациями ВОЗ/МОАГ (1999). Для оценки эффективности использовали измерения АД в положении больного сидя после 5 мин. отдыха.

Эффект считался хорошим при достижении целевого уровня АД, ДАД до 90 мм.рт.ст. и ниже, удовлетворительным при снижении ДАД на 10 мм.рт.ст. и более (но не до 90 мм.рт.ст.) или 10% от исходного, неудовлетворительным при отсутствии снижения АД или при его повышении или снижении АД менее 10%.

Индивидуальную переносимость препарата оценивали по результатам опроса больного о развитии побочных явлений, их характере и времени возникновения в процессе лечения. Переносимость препарата регистрировалась как «хорошая» при отсутствии побочных эффектов, «удовлетворительная» при наличии преходящих побочных эффектов, «неудовлетворительная» при возникновении побочных явлений, требующих отмены препарата.

Безопасность препарата «Амлотоп» изучали с помощью клинических и биохимических анализов крови, общего анализа мочи и инструментальных методов исследования, которые проводили до и после 12 недель активного лечения.

Статистический анализ полученных результатов проводили мето-

дом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента (данные представлены в виде $M \pm t$; достоверными считали изменения при $p < 0,05$).

Результаты исследования

За время наблюдения среди больных не было летальных исходов и повторных госпитализаций. Ведущие жалобы на момент обследования были головные боли (83%); боли в области сердца на фоне повышения АД более 170/90 мм.рт.ст. (27%); расстройства сна (26%); слабость и утомляемость (17%).

На фоне проводимого лечения препаратом «Амлотоп» отмечалась субъективное улучшение состояния больных: уменьшились головные боли, головокружения, прошли кардиалгии, дискомфортные состояния, нормализовалась АД. В результате проведенного нами исследования было выявлено, что через месяц от начала лечения препаратом «Амлотоп» наблюдалось снижение САД с $175,5 \pm 1,5$ мм.рт.ст. до $159,8 \pm 1,3$; ДАД с $111,2 \pm 1,2$ до $98,5 \pm 1,4$ мм.рт.ст.; через 2 месяца САД до $147,1 \pm 1,5$ мм.рт.ст. и ДАД до $91,4 \pm 1,2$ мм.рт.ст.; тогда через 3 месяца САД снизилось до $132,4 \pm 1,5$ мм.рт.ст. и ДАД до $88,5 \pm 1,3$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$), так применения Амлоптопа в дозе 5-10 мг в сутки приводит к достижению целевого уровня артериального давления у больных пожилого возраста (таблица 1).

При лечении пожилых больных АГ Амлотопом в течение 12 недель отмечалось статически достоверная нормализация и стабилизация АД. При сравнении значений АД в положении стоя и сидя не было выявлено достоверных различий,

Таблица 1. Динамика АД и ЧСС при лечении препаратом «Амлотоп».

Показатели	Исходно	4 недели	8 недель	12 недель	p
САД мм.рт.ст.	$175,5 \pm 1,5$	$159,8 \pm 1,3$	$147 \pm 1,5$	$132,4 \pm 1,5$	$< 0,05$
ДАД мм.рт.ст.	$111,2 \pm 1,2$	$98,5 \pm 1,4$	$91,4 \pm 1,2$	$88,5 \pm 1,3$	$< 0,05$
ЧСС в минуту	$89,5 \pm 1,5$	$83,5 \pm 1,4$	$78,7 \pm 1,4$	$73,1 \pm 1,3$	$< 0,05$

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными;

что свидетельствует о стабильности антигипертензивного эффекта «Амлотопе» без ортостатической реакции и рефлекторной вазоконстрикции. ЧСС на фоне длительного лечения «Амлотопом» достоверно снизилось с $89,5 \pm 1,5$ до $73,1 \pm 1,3$ $p < 0,05$ (рисунок 1).

По данным ЭКГ исходно у 89% пациентов отмечалась гипертрофия левого желудочка, признаки систолической перегрузки у 21% больных. По окончании периода наблюдения (через 12 недель) по ЭКГ данные признаки систолической перегрузки левого желудочка резко уменьшились.

Эхокардиографические показатели: масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у пожилых больных АГ на фоне лечения «Амлотопом» представлена на рисунке 2.

На рисунке 2. представлены изменения ММЛЖ и ИММЛЖ у пожилых больных АГ на фоне приема Амлотопе. Через 1 месяц лечения Амлотопом нами выявлена тенденция к снижению ИММЛЖ (с

$127,2 \pm 5,2$ до $117,8 \pm 5,1$ г/м²), через 3 месяца достоверное снижение ММЛЖ (с $255,1 \pm 9,1$ до $218,3 \pm 8,8$ г/м²) и ИММЛЖ (с $127,2 \pm 6,1$ до $109,4 \pm 5,2$ г/м²).

По результатам исследования при терапии Амлотопом через 3 месяца выявлено достоверное снижение толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в систолу (с $1,84 \pm 0,1$ до $1,41 \pm 0,1$ и с $1,91 \pm 0,2$ до $1,4 \pm 0,1$ соответственно, $p < 0,05$).

Отсутствие влияния препарата Амлотопе в нашей работе на уровень глюкозы в крови, общего холестерина позволяет отнести его к метаболически нейтральному препарату, что дает возможность назначать этот препарат больным артериальной гипертензией с сопутствующими атеросклерозом, сахарным диабетом, не тяжелыми поражениями печени и почек.

Серьезных побочных эффектов у пожилых больных, получивших терапию препаратом «Амлотоп», не зарегистрировано. Хорошая переносимость, удобный режим на-

значения – все это определяет хорошую приверженность больных к лечению препаратом «Амлотоп».

Таким образом, «Амлотоп» в суточной дозе 5-10 мг эффективно снижает систолическое и диастолическое АД через 12 недель приема препарата пожилыми больными с АГ III-степени, риск 4. При этом отмечается улучшение показателей внутрисердечной гемодинамики.

Выводы:

1. Применения Амлотопе в значительной степени улучшило состояния больных, причем лучше стали себя чувствовать и те, у кого не наблюдалось объективного снижения показателей АД.
2. Амлотоп способствует улучшению внутрисердечной гемодинамики с тенденцией к достоверному уменьшению степени гипертрофии левого желудочка.
3. Амлотоп обладает хорошей переносимостью, не вызывает побочных эффектов, является эффективным и безопасным лекарственным средством, удобен в лечении пожилых больных АГ. ■

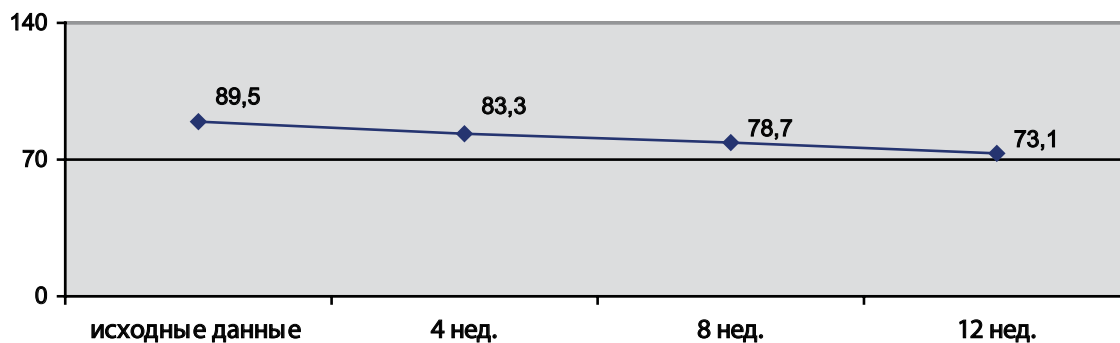


Рисунок 1. Динамика частоты сердечных сокращений у пожилых больных АГ при лечении препаратом «Амлотоп».

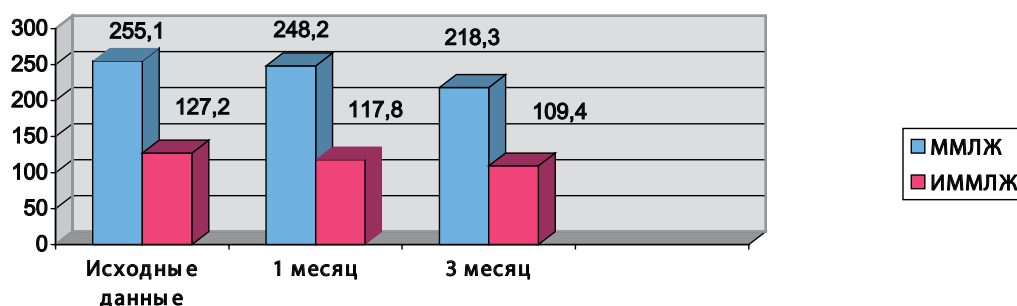


Рисунок 2. Показатели ММЛЖ и ИММЛЖ у пожилых больных АГ при лечении амлотопом.

Амлотоп

амлодипина безилат 6,93 мг и 13,86 мг (в пересчете на амлодипин 5 мг и 10 мг)

Не испытывая **ДАВЛЕНИЯ** *лет*

Показания к применению

- артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими антигипертензивными средствами)
- стабильная стенокардия напряжения, вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

Способ применения и дозы.

Внутрь, начальная доза для лечения артериальной гипертензии и стенокардии составляет 5 мг препарата 1 раз в сутки. Доза максимально может быть увеличена до 10 мг однократно в сутки. При артериальной гипертензии поддерживающая доза может быть 2,5 - 5 мг в сутки. При стенокардии напряжения и вазоспастической стенокардии - 5-10 мг в сутки, однократно. Для профилактики приступов стенокардии - 10 мг/сут. Пациентам с небольшим весом, пациентам невысокого роста, пожилым больным, больным с нарушением функции печени в качестве гипотензивного средства, амлодипин назначают в начальной дозе 2,5 мг, в качестве антиангинального средства - 5 мг. Не требуется изменения дозы при одновременном назначении с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Не требуется изменения дозы у пациентов с почечной недостаточностью. Продолжительность лечения устанавливается лечащим врачом.

Побочные действия

сердцебиение, одышка, выраженное снижение артериального давления, обморок, васкулит, отеки (отечность лодыжек и стоп), «приливы» крови к лицу.

Противопоказания

повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, нестабильная стенокардия, тяжелые приступы стенокардии, выраженная артериальная гипотензия, коллапс, кардиогенный шок, беременность и период лактации, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: нарушение функции печени, синдром слабости синусового узла (выраженная брадикардия, тахикардия), декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, легкая или умеренная артериальная гипотензия, аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после), сахарный диабет, нарушение липидного профиля, пожилой возраст.

Лекарственные взаимодействия

Ингибиторы микросомального окисления повышают концентрацию Амлотоп в плазме крови, усиливая риск развития побочных эффектов, а индукторы микросомальных ферментов печени уменьшают.

Гипотензивный эффект ослабляют нестероидные противовоспалительные препараты, особенно индометацин, альфа-адреностимуляторы, эстрогены, симпатомиметики.

Тиазидные и «петлевые» диуретики, бета-адреноблокаторы, верапамил, ингибиторы АПФ и нитраты усиливают антиангинальный и гипотензивный эффекты. Амлодарон, хинидин, альфа1-адреноблокаторы, антипсихотические лекарственные средства (нейролептики) и блокаторы «медленных» кальциевых каналов могут усиливать гипотензивное действие.

Не оказывает влияния на фармакокинетические параметры дигоксина и варфарина.

Циметидин не влияет на фармакокинетику Амлотоп. При совместном применении с препаратами лития возможно усиление проявлений их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах). Препараты кальция могут уменьшить эффект блокаторов «медленных» кальциевых каналов. Прокаинамид, хинидин и другие лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QT, усиливают отрицательный инотропный эффект и могут повышать риск значительного удлинения интервала QT.

Особые указания

В период лечения необходим контроль за массой тела и потреблением натрия, назначение соответствующей диеты.

Режим дозирования для пожилых пациентов такой же, как и для пациентов других возрастных групп. При увеличении дозы необходимо тщательное наблюдение за пожилыми пациентами. Перед прекращением лечения рекомендуется постепенное уменьшение доз. У некоторых пациентов в начале лечения, могут возникать сонливость и головокружение.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Перед назначением и применением внимательно изучите инструкцию.

Разрешение № 2133 от 11. 09. 2009



Представительство ОАО «Нижегородский химико-фармацевтический завод» в РК
г. Алматы, мкр. Хан Танири, 55 Б. тел. 269-16-23, 269-16-33.

Сравнительная эффективность тиотриазолина и мельдония у больных стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса: результаты проспективного открытого сравнительного рандомизированного параллельного исследования



Сиренко Ю.Н., Радченко А.Д., Михеева К.В., Рековец О.Л., Бабич П.Н.
ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
ГП «Государственный экспертный центр» Министерства здравоохранения
Украины, г. Киев

Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), оптимизация ее лечения остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, и кардиологии в частности. Высокая значимость данной проблемы связана с тяжелыми осложнениями ИБС: инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью и внезапной коронарной смертью, частота развития которых остается высокой и пока мало снизилась от внедрения современных принципов медикаментозной терапии. В связи с этим продолжается поиск способов повышения эффективности лечения ИБС, и одним из его направлений является влияние на метаболические процессы в миокарде [2, 10, 11, 14, 15].

Целью исследования стала оценка эффективности и переносимости лекарственного средства Тиотриазолин, раствор для инъекций производства АО «Галычфарм» и таблетки производства ОАО «Киевмедпрепарат» (корпорация «Артериум»), в сравнении с лекарственным средством мельдоний (Милдронат), раствор для инъекций и капсулы производства АО «Гриндекс», у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК).

Материал и методы исследования

Исследование было проведено как проспективное открытое сравнительное рандомизированное параллельное двугрупповое. Фаза исследования препаратов – IV. В исследование было включено 80 пациентов, находившихся на лечении в ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМНУ (в дальнейшем – Институт) с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК, получавших базовую терапию ИБС. Сорока из них (основная группа)

был назначен Тиотриазолин – раствор для инъекций и таблетки, и еще сорок пациентов (группа контроля) получали мельдоний (Милдронат) – раствор для инъекций и капсулы по схемам, приведенным ниже. Распределение пациентов по группам осуществлялось на основании метода простой рандомизации с использованием запечатанных конвертов, которые были предоставлены исследователю спонсором. Распределение пациентов в группы лечения производилось на основании таблицы, сформированной на основе

случайных чисел, полученных при помощи программы генерации случайных чисел, встроенной в пакет анализа MS Excel. После включения пациента в испытание исследователь скрывал конверт, соответствующий номеру включенного пациента, записывал в журнал рандомизации информацию, идентифицирующую испытуемого, и назначал пациенту лечение, указанное в конверте.

Для обследования пациентов использовались клинические, инструментальные и лабораторные методы. Объективное обследование: опрос, осмотр, пальпация, перкуссия живота, аускультация сердца и легких. Учет количества приступов стенокардии в сутки и количества принимаемых таблеток нитроглицерина производился исследователем на основании дневника пациента. Для этой цели во время 2-го визита (рандомизация) каждому пациенту выдавали дневник, в котором он ежедневно на протяжении всего периода исследования отмечал количество приступов стенокардии и принимаемых таблеток нитроглицерина в сутки. Записи в дневнике проверялись исследователем во время каждого визита.

Измерение уровня артериального давления (АД) проводили в положении сидя с помощью ртутного сфигмоманометра, определяли среднее значение из 2 измерений. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли между 1-м и 2-м измерением АД. Стандартная электрокардиограмма (ЭКГ) регистрировалась в покое в 12 отведениях в положении лежа.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру по стандартной методике проводили на аппарате «EC-GO» (производства Meditech, Венгрия) с анализом следующих показателей: количество эпизодов ишемии за сутки, суммарная продолжительность эпизодов ишемии за сутки.

Велоэргометрию проводили по протоколу R. Bruce с постепенным увеличением нагрузки (новая степень нагрузки устанавливается

через 3 мин) на эргометре Corival производства Lode BV, Нидерланды. Регистрацию и последующий анализ ЭКГ проводили на аппарате Cardio PC Professional с программой стресс-тест нагрузок (производитель Innomed, Венгрия). Нагрузочный тест проводили в утренние часы натощак, до приема любых лекарственных средств. Учитывали следующие показатели: АД, ЧСС, появление ангинозных болей, ишемические изменения показателей ЭКГ (сегмента ST). Данные регистрировали на протяжении тестирования, а также в течение 5–10 мин после его окончания.

Лабораторные исследования по стандартным методикам проводили в клинической и биохимической лаборатории Института по следующим параметрам: общий клинический анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ), общий анализ мочи (рН, удельный вес, белок, сахар, эпителиальные клетки, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, соли), биохимический анализ сыворотки крови (активность аланиновой и аспарагиновой трансаминазы, общий билирубин, креатинин, глюкоза, общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицериды, Na⁺, K⁺).

Если пациенты на этапе скринирования (визит 1) не получали ранее антиангинальную терапию, то им назначали базовую терапию ИБС, включающую бета-адреноблокаторы, антиагреганты, статины и нитроглицерин сублингвально для купирования приступов стенокардии. Через 30 дней лечения пациенты проходили обследование (визит 2) и методом простой рандомизации распределялись в основную или контрольную группы. Если пациенты получали антиангинальную терапию, то сразу после скринирования (визит 1) и обследования пациентов распределяли в основную или контрольную группы.

Пациенты основной группы на фоне базовой терапии получали исследуемый препарат Тиотриазолин

по схеме: по 4 мл 2,5% раствора для инъекций 2 раза в сутки внутримышечно в течение 10 дней, затем перорально по 2 таблетки по 100 мг 3 раза в день на протяжении 20 дней, а пациенты контрольной группы на фоне базовой терапии получали мельдоний (препарат Милдронат) по схеме: по 5 мл 10% раствора для инъекций 2 раза в сутки внутримышечно на протяжении 10 дней, затем перорально по 2 капсулы по 250 мг 1 раз в сутки на протяжении 20 дней. Суммарная продолжительность лечения составляла 30 дней.

Предусмотренное протоколом исследования предварительное обследование проводилось после подписания испытуемым формы информированного согласия.

Анализ данных проводился при помощи встроенных средств статистического анализа электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ SPSS 13.1.

При анализе применялись методы описательной статистики (для количественных переменных вычислялись такие показатели, как n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум, а для категориальных – частота и доля в процентах), графические методы, методы интервального оценивания (выполнялось построение доверительных интервалов для средних арифметических или медиан в зависимости от согласования данных с нормальным законом распределения), методы двухфакторного дисперсионного анализа с последующим применением анализа контрастов. Критерий Манна-Уитни или критерий Стьюдента для независимых выборок (в зависимости от нормальности распределения данных) применялся для оценки значимости различий двух групп, критерий знаковых рангов Уилкоксона или критерий Стьюдента для связанных выборок применялся для сравнения значений показателей до и после лечения. Для сравнения групп по количественным показателям в случае их исходной неоднородности применялся ковариационный ана-

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД

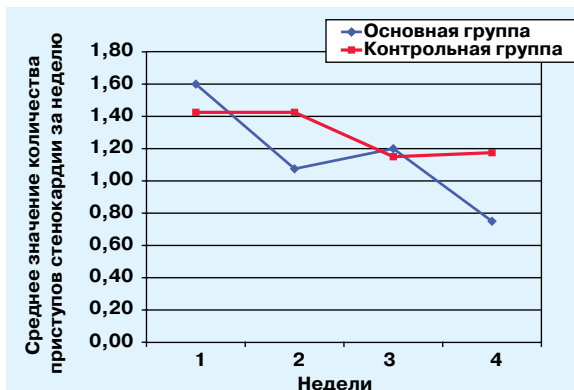


Рисунок 1. Динамика среднего количества приступов стенокардии за неделю в сравниваемых группах

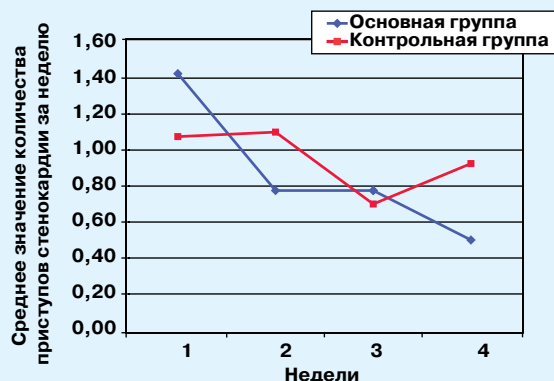


Рисунок 2. Динамика среднего количества таблеток нитроглицерина, принятых за неделю, в сравниваемых группах

лиз с последующим контрастным анализом. Если остатки дисперсионного или ковариационного анализа не согласовывались с нормальным законом распределения, то исходные данные преобразовывались в ранги и далее выполнялся анализ по соответствующей модели ДА или КА в рангах [18, 19].

При выполнении сравнений уровень значимости был принят равным 0,05. Для анализа согласованности распределения данных с нормальным законом распределения применялся критерий Шапиро-Уилка при уровне значимости 0,01.

Исследование проводилось при спонсорской поддержке корпорации «Артериум».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика групп

Всего в исследование, как и запланировано, было включено 80 пациентов с диагнозом: ИБС, ста-

бильная стенокардия напряжения ФК II-III: 41 мужчина и 39 женщин. Досрочного выбывания пациентов из исследования не было. Так как выбывших пациентов не было, то в анализ эффективности и в анализ переносимости были включены все пациенты (100%).

Антиангинальная эффективность терапии

По данным дневников пациентов, оба препарата обладали достаточной антиангинальной активностью: на фоне терапии в обеих группах статистически и клинически значимо снижалась частота приступов стенокардии, а также уменьшалось количество принимаемых за неделю таблеток нитроглицерина. Динамика числа приступов и принимаемых таблеток нитроглицерина представлена на рис.1, 2.

При сравнительной оценке указанной динамики (табл. 1) видно, что в основной группе число при-

ступов и число принятых таблеток нитроглицерина продолжали прогрессивно уменьшаться начиная со 2-й недели, достигая максимума в конце исследования: -53 и -65 % соответственно. В то же время в контрольной группе максимальное уменьшение как числа приступов, так и числа таблеток наблюдалось на 3-й неделе лечения и эффект несколько снижался к 4-й неделе. Уменьшение количества приступов стенокардии за неделю в основной группе было статистически значимо большим по сравнению с контрольной группой на этапе 2-й ($p=0,038$) и 4-й недели наблюдения ($p=0,014$). Уменьшение числа принимаемых таблеток нитроглицерина за неделю в основной группе было статистически значимо большим по сравнению с контрольной группой на 4-й неделе наблюдения ($p=0,012$).

Результаты анализа эффективности лечения по снижению на

Таблица 1. Результаты оценки относительного изменения количества приступов стенокардии и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю в группах на основании средних значений

Показатель	Неделя	Группы	
		Основная	Контрольная
Количество приступов стенокардии за неделю, %	2-я	-32,81	0,00
	3-я	-25,00	-19,30
	4-я	-53,13	-17,54
Количество принятых за неделю таблеток нитроглицерина, %	2-я	-45,61	2,33
	3-я	-45,61	-34,88
	4-я	-64,91	-13,95

Таблица 2. Частота уменьшения на 50% числа приступов стенокардии за неделю и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю в группах сравнения

Показатель	Категория	Основная группа		Контрольная группа		Р между группами
		п	%	п	%	
Уменьшение числа приступов стенокардии за неделю	Менее чем 50 % на	16	40	24	60	0,118
	На 50 % и более	24	60	16	40	
	Всего	40	100	40	100	
Уменьшение количества принятых за неделю таблеток нитроглицерина	Менее чем на 50 %	13	32,5	25	62,5	0,013
	На 50 % и более	27	67,5	15	37,5	
	Всего	40	100	40	100	

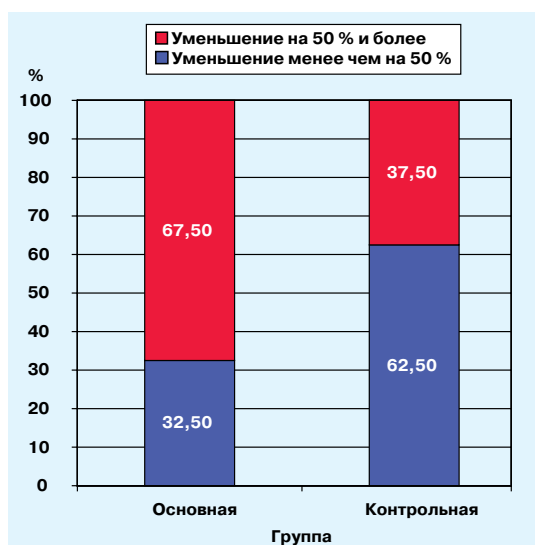


Рисунок 3. Частота снижения на 50 % количества принятых за неделю таблеток нитроглицерина в сравниваемых группах

50% количества приступов стенокардии и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю методами описательной статистики (частота и доля в процентах), а также сравнение групп при помощи критерия хи-квадрата Пирсона с поправкой Йетса приведены в табл.2.

Как видно из табл.2, в группе лечения Тиотриазолином к концу лечения на 30% чаще ($p=0,013$) наблюдалось уменьшение на 50% количества принятых таблеток нитроглицерина по сравнению с группой лечения мельдонием. Эти данные представлены на рис.3.

Статистически значимых различий по частоте уменьшения на 50% числа приступов стенокардии за неделю между группами выявлено не было, хотя в основной группе произошло снижение на 50% числа приступов стенокардии за неделю, была большей, чем в контрольной. При увеличении размера выборки эти различия могли бы стать статистически значимыми.

Оценка эффективности лечения по переносимости физической нагрузки

Динамика продолжительности выполнения нагрузки при ВЭМ и мощности выполненной нагрузки представлена в табл.3. Как видно, сравниваемые группы исходно различались как по продолжительности педалирования, так и по мощности нагрузки.

Увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки в основной группе было статистически и клинически значимо большим (на 2,45 мин), чем в контрольной группе ($p=0,031$). Это доказывает превышающую эффективность лечения в основной группе по сравнению с контрольной по главной переменной исследования. Сравнительная характеристика увеличения продолжительности нагрузки в группах представлена на рис.4.

Таблица 3. Динамика показателей переносимости физической нагрузки при ВЭМ в сравниваемых группах ($M \pm s$)

Показатель	Основная (n = 40)			Контрольная (n = 40)		
	Исходный показатель	Лечение	Динамика	Исходный показатель	Лечение	Динамика
Продолжительность физической нагрузки, мин	$5,83 \pm 3,17$	$10,08 \pm 5,40^*$	4,25**	$10,55 \pm 4,02$	$12,35 \pm 4,23^*$	1,80
Мощность выполненной нагрузки, Вт	$75,63 \pm 29,68$	$108,75 \pm 29,72^*$	33,12	$98,75 \pm 34,88$	$111,25 \pm 33,94^*$	12,50

Примечания: * — различия статистически значимы по сравнению с исходным состоянием при уровне $p = 0,05$; ** — различия между группами статистически значимы при уровне $p = 0,05$.

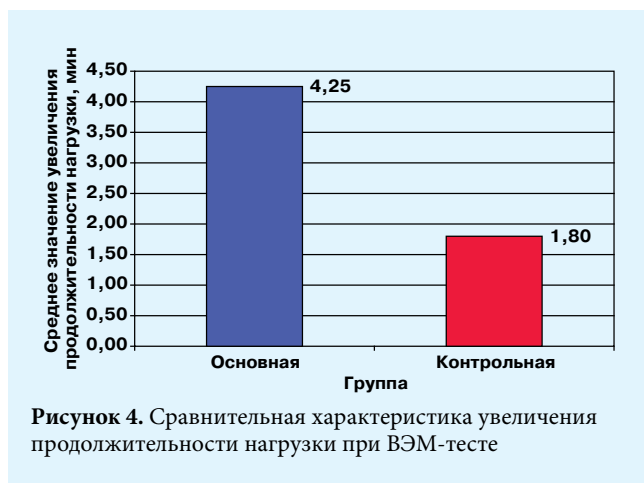


Рисунок 4. Сравнительная характеристика увеличения продолжительности нагрузки при ВЭМ-тесте

Оценка эффективности лечения по данным холтеровского мониторирования ЭКГ

Динамика изученных параметров суточного мониторирования ЭКГ в сравниваемых группах больных представлена в табл.4.

Следует отметить, что в силу значительного отклонения распределения анализируемых данных от нормального, основываясь на средних значениях, мы можем лишь констатировать некоторые тенденции, которые свидетельствуют в пользу уменьшения значений показателей суточного мониторирования ЭКГ в группах. Как видно из табл.8, в основной группе наблюдалось статистически значимое снижение как общего количества эпизодов ишемии за сутки (на 69%), так суммарной продолжительности эпизодов ишемии (на 21%). В группе контроля динамика указанных показателей также была позитивной, однако статистически незначимой.

Поскольку в исходном состоянии выявлены статистически значимые различия между группами по анализируемым показателям суточного мониторирования ЭКГ, для сравнения групп по изменению данных показателей был применен ковариационный анализ на основании модели: зависимая переменная – разность (конец лечения – начало лечения) соответствующих показателей, фактор «группа» – фиксированный (уровни: «основная» и «контрольная»), ковариата – значения анали-

зируемого показателя до лечения. Проверка нормальности остатков ковариационного анализа была выполнена при помощи критерия Шапиро-Уилка. С целью оценки величины эффекта был выполнен контрастный анализ (табл.5).

Анализ переносимости и безопасности лечения

В течение исследования нами не было отмечено побочных эффектов ни одного из препаратов, таким образом, не требовалась коррекция дозы или отмена препарата.

За период наблюдения нами не было выявлено статистически значимых изменений изученных параметров клинического анализа крови в обеих группах, что свидетельствует об отсутствии влияния исследованных лекарственных средств, примененных по указанным в протоколе схемам, на эти показатели (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты и СОЭ). Также за период исследования нами не было выявлено статисти-

чески значимого изменения параметров биохимического анализа сыворотки крови в основной группе, что свидетельствует об отсутствии влияния терапии, включающей Тиотриазолин, на показатели биохимического анализа крови (аланиновая и аспарагиновая трансаминаза, общий билирубин, креатинин, глюкоза, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицериды, Na⁺ и K⁺).

Для некоторых показателей биохимического анализа крови в контрольной группе было выявлено статистически значимое изменение АЛТ (с 27 до 35 мкмоль/л/час), АСТ (с 25 до 32 мкмоль/л/час) и глюкозы (с 5,13 до 5,70 ммоль/л). Однако это изменение было клинически незначимо и находилось в пределах нормальных значений. По другим параметрам биохимического анализа крови (общий билирубин, креатинин, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой и

Таблица 4. Динамика показателей холтеровского мониторирования в сравниваемых группах (M ± s)

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	Исходный показатель	На фоне лечения	Динамика	Исходный показатель	На фоне лечения	Динамика
Общее количество эпизодов ишемии миокарда за сутки	10,95 ± 29,37	3,42 ± 5,94*	-7,53	3,75 ± 9,63	2,48 ± 3,63	-1,28
Суммарная продолжительность эпизодов ишемии за сутки (мин)	109,70 ± 143,57	86,18 ± 215,01*	-23,53	48,75 ± 108,30	27,35 ± 61,62	-21,40

Примечание: * — различия между исходными данными и показателями в конце лечения статистически значимы при уровне p = 0,05.

Таблица 5. Результаты контрастного анализа с целью сравнения групп по изменению показателей суточного мониторинга ЭКГ (для рангов)

Зависимая переменная	Сравниваемые уровни фактора «группа»	Контрастная разница	Гипотетическое значение	Разница (полученное – гипотетическое)	Станд. ошибка	Значение p
Ранги для показателя «общее количество эпизодов ишемии миокарда за сутки (конец — начало лечения)»	Основная против контрольной	-16,203	0	-16,203	4,476	0,001*
Ранги для показателя «суммарная продолжительность эпизодов ишемии за сутки (конец — начало лечения)»	Основная против контрольной	-14,339	0	-14,339	4,663	0,003*

Примечание:* — различия между группами статистически значимы при уровне $p = 0,05$.

высокой плотности, триглицериды, Na^+ и K^+) статистически значимых различий выявлено не было.

Выводы

1. В результате исследования была доказана превышающая эффективность терапии, включающей Тиотриазолин, по сравнению с терапией, включающей мельдоний, по определенным настоящим протоколом схемам у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК по увеличению продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении нагрузочного ВЭМ-теста по протоколу R. Bruce. Так, увеличение продолжительности нагрузки в основной группе было достоверно большим на 2,45 мин ($p=0,031$), чем в контрольной группе.

2. Выявлено статистически высокодостоверное ($p<0,001$) снижение показателей суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру (общее количество эпизодов ишемии миокарда за сутки и суммарная продолжительность эпизодов ишемии миокарда за сутки) в основной группе (Тиотриазолин), в то время как изменение данных показателей в контрольной группе (мельдоний) было статистически незначимым.

3. Выявлены статистически достоверные различия между группами по изменению за период лечения

показателей суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру для общего количества эпизодов ишемии миокарда за сутки и суммарной продолжительности эпизодов ишемии миокарда за сутки в пользу терапии Тиотриазолином ($p=0,001$ и $p=0,003$).

4. В основной группе (Тиотриазолин) было выявлено статистически значимое уменьшение количества приступов стенокардии за неделю и количества принятых за неделю таблеток нитроглицерина через 2, 3 и 4 недели лечения по сравнению с данными за 1-ю неделю, что свидетельствует об эффективном влиянии применяемой терапии, включающей Тиотриазолин, на данные показатели.

5. В контрольной группе (мельдоний) выявлено статистически значимое снижение количества принятых таблеток нитроглицерина за 3-ю неделю по сравнению с 1-й неделей. Изменение количества принятых таблеток нитроглицерина за 2-ю и 4-ю недели по сравнению с 1-й неделей статистически незначимо. Также статистически незначимо изменение количества приступов стенокардии за 2, 3 и 4-ю неделю по сравнению с 1-й неделей. Все это свидетельствует об недостаточно эффективном влиянии терапии, включающей мельдоний, на анализируемые показатели.

6. Снижение количества приступов стенокардии за неделю в основной группе (Тиотриазолин) было достоверно большим по сравнению с контрольной (мельдоний) на этапе 2-й недели ($p=0,038$) и 4-й недели терапии ($p=0,014$).

7. Снижение числа таблеток нитроглицерина, принятых за неделю, в основной группе (Тиотриазолин) было статистически значимо большим по сравнению с контрольной (мельдоний) на 4-й неделе лечения ($p=0,012$).

8. Доля пациентов, у которых уменьшилось количество принятых таблеток нитроглицерина за неделю в основной группе (Тиотриазолин), статистически значимо выше ($p=0,013$), чем в контрольной группе (мельдоний). Так, в основной группе доля таких пациентов составила 67,5% (95%ДИ: 52,02–79,92%), а в контрольной — 37,5% (95%ДИ: 24,22–52,97%).

9. Исследуемые препараты не оказывали отрицательного влияния на изменение витальных показателей (ЧСС и АД), а также на изменение лабораторных показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови и анализа мочи. Побочных реакций при проведении данного исследования зарегистрировано не было. ■

Список литературы находится в редакции

Применение Кудесана у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией



Харченко А.В., Шарова В.Г.
ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет,
Кафедра внутренних болезней №2

Коррекция энергетических и метаболических нарушений в миокарде у больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), наряду с традиционной антиангинальной терапией, является одной из кардинальных проблем современной кардиологии.

Особый интерес вызывает использование в клинической практике убихинона – коэнзима Q10 (кудесан), обладающего способностью оптимизировать электротранспортную функцию цепи цитохромов в дыхательной цепи, улучшая энергобаланс в ишемизированной ткани, а так же сочетающего в себе антиоксидантные свойства. Являясь естественным клеточным метаболитом, убихинон служит одним из ключевых ферментов, обеспечивающих клеточное дыхание и окислительное фосфорилирование.

Существующие на сегодняшний день результаты экспериментальных и малочисленных клинических исследований свидетельствуют об эффективности применения препаратов убихинона (кудесан) у больных хронической коронарной недостаточностью.

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение клинической эффективности при-

менения кудесана и триметазидина у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения.

В задачи исследования входило: оценка изменений физической толерантности больных, активности процессов перекисного окисления липидов, состояния эндотелиальной функции, диастолической и систолической функции миокарда левого желудочка.

Материалы и методы

Проведено открытое рандомизированное исследование 60 больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II, III функциональных классов (ФК), средний возраст пациентов 53,4 года. Этап включения составил четыре недели. До включения в исследование (период скрининга) пациентам подбирались базисная антиангинальная терапия, включавшая селективный бета-блокатор (метопролол – 50-100 мг/сут) и ацетилсалициловую кислоту (100-125 мг/сут). При недостаточной

антиангинальной эффективности терапия дополнялась пролонгированными нитратами (изосорбид-5-монострат – 40-60 мг/сут). При достижении стойкого клинического эффекта такая терапия в неизменном дозовом режиме продолжалась в течение всего исследования.

Пациенты были рандомизированы по двум группам. Критерии рандомизации: возраст обследуемых больных, функциональный класс стенокардии, тяжесть эндотелиальной дисфункции. В исследовании использовались кудесан (Аквион, Россия) – водорастворимая микроэмульсия убихинона (30 мг/мл) в сочетании с α-токоферолом (4,5 мг/мл) и триметазидин (предуктал МВ – Servier, Франция) в дозе 70 мг/сут.

Пациенты 1-й группы получали кудесан в дозе 60 мг/сут.; пациенты 2-й группы – триметазидин в дозе 70 мг/сут. Продолжительность комбинированной терапии составляла два месяца, после чего паци-

енты получали только препараты базисной терапии. Продолжительность периода последствия определялась восстановлением до исходных значений ключевых параметров физической толерантности, функции эндотелия и содержания липопероксидов крови и составляла в среднем два месяца.

Контроль клинической эффективности проводимой терапии осуществлялся ежемесячно и включал: оценку состояния пациента по клиническому дневнику; определение толерантности к физической нагрузке; определение активности свободнорадикальных процессов в крови; оценку состояния функции эндотелия; исследование параметров систолической и диастолической функций миокарда левого желудочка.

В клиническом дневнике пациенты самостоятельно ежедневно регистрировали: частоту приступов стенокардии (ЧПС) и количество принятых таблеток нитроглицерина (потребность нитроглицерина – ПН), частоту возникновения приступообразной одышки, сердцебиения и перебоев в работе сердца, другие симптомы, которые пациенты связывали с проводимой терапией.

Толерантность больных к физической нагрузке определялась по результатам парных велоэргометрических проб (ВЭП), проводимых по прерывистой, ступенчато-возрастающей схеме с расчетом пороговой мощности выполненной нагрузки ($W_{\text{порог}}$), индекса двойного произведения (ИДП).

Активность процессов свободнорадикального окисления липидов в крови оценивали по уровню содержания продуктов их деградации – диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА).

Степень эндотелиальной дисфункции определяли методом [9] ультразвукового импульсного доплерэхографического исследования плечевой артерии с использованием ультразвукового сканера «Ultramark 9» (линейного датчика с частотой 7 МГц), с помощью которого определяли

эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию плечевой артерии при манжеточной и нитроглицериновой пробах, с последующим расчетом изменения диаметра плечевой артерии (Δd), коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига (K). Для изучения параметров эндотелиальной дисфункции все пациенты по результатам пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией были разделены на две группы. В первую вошли пациенты с I и II степенью тяжести – уровень дилатации плечевой артерии 9-7,5% и 7,5-3% соответственно ($n_1=21$ и $n_2=24$ для кудесана и триметазидина), а во вторую – III и IV – уровень дилатации плечевой артерии 3-2% и менее 2%, соответственно, ($n_1=8$ и $n_2=8$ для кудесана и триметазидина).

NO-продуцирующую активность эндотелия определяли по содержанию в крови продуктов деградации NO: нитратов и нитритов на базе Научно-исследовательского института общей патологии и патофизиологии РАМН, лаборатории регуляторных механизмов адаптации с помощью реакторов Nitralyzer™ (World Precision Instruments, Inc. США). Анализ содержания продуктов деградации NO в крови не проводился пациентам при наличии у них воспалительного процесса любой этиологии и локализации или его купирования менее чем за 7 дней до забора крови, а также в случае нарушения рекомендуемой диеты менее чем за 7 дней до забора крови, так как перечисленные факторы значительно повышают содержание в крови нитратов и нитритов. У больных, принимающих пролонгированные нитраты, определение нитратов и нитритов в крови также не проводилось.

Диастолическую функцию миокарда левого желудочка (ЛЖ) оценивали методом доплер-эхокардиографии с помощью ультразвукового сканера «Sonos-500 HP» с использованием датчика с частотой 2,5 МГц по показателям трансмитрального потока: максимальной

скорости раннего и позднего диастолического наполнения (V_e , V_a); времени изоволюмической релаксации (IVRT); отношению скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (V_e/V_a); значению интегралов раннего и позднего диастолических потоков крови и их отношению (E , A , E/A); величине конечного диастолического давления (КДД) в полости ЛЖ.

Оценку сократительной функции миокарда ЛЖ проводили методом эхокардиографии с определением конечных систолического и диастолического размеров (КСР, КДР), конечных систолического и диастолического объемов (КСО, КДО) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ.

Результаты исследования показали, что кудесан и триметазидин обладают антиангинальной активностью, снижая частоту возникновения ангинозных болей у больных стабильной стенокардией и, соответственно, снижая потребность в нитроглицерине. Антиангинальный эффект терапии кудесаном и триметазидином отмечался уже к концу 1-го мес. наблюдения, что выражалось в уменьшении частоты приступов стенокардии и потребности в сублингвальных нитратах при применении кудесана на 42,1% и 28,1%, а триметазидина, соответственно, на 39,9% и 19,7%. К концу 2-го мес. терапии ЧПС снизилось, соответственно, на 83,4% и 75,0%, а ПН – на 73,4% и 76,1%. Необходимо отметить, что на фоне применения кудесана, по сравнению с триметазидином отмечался более продолжительный антиангинальный эффект, который сохранялся свыше одного месяца после отмены препаратов (Рис.1).

Субъективное улучшение общего самочувствия – снижение частоты приступов стенокардии и потребности в приеме нитроглицерина у больных стабильной стенокардией подтверждалось увеличением физической толерантности больных при велоэргометрической пробе.

Анализ результатов изменения физической толерантности больных

ИБС показал, что у пациентов как со II, так и с III функциональным классом стенокардии, применение кудесана в сочетании с традиционной антиангинальной терапией приводило к увеличению толерантности к физической нагрузке. Это подтверждалось достоверным приростом пороговой мощности,

общего объема выполненной нагрузки, двойного произведения, уменьшением продолжительности периода восстановления. Так, к концу лечения прирост пороговой мощности на фоне терапии кудесаном и триметазидином составил, соответственно, 42,3% и 28,3%, а ИДП увеличился на 26,0% при

приеме кудесана и на 14,0% – триметазидина (Рис.2). В сравнении с триметазидином, кудесан оказывал более выраженный благоприятный эффект на показатели толерантности к физической нагрузке, а эффект последствия терапии кудесаном в отношении показателей физической толерантности сохранялся более 2-х мес. после отмены препаратов, в связи с чем, отмы-вочный период затянулся до 3-х мес.

При анализе содержания продуктов ПОЛ в крови больных стабильной стенокардией до начала исследования было выявлено характерное высокое содержание ДК и МДА, что согласовалось с данными литературы [11, 16]. Высокий уровень липопероксидов крови обусловлен высокой активностью процессов СРО, имеющих место у больных ИБС [2, 7, 14, 17].

Оценка влияния комплексного лечения на параметры ПОЛ показала, что терапия как кудесаном, так и триметазидином замедляет процессы ПОЛ, о чем свидетельствует снижение содержания в крови продуктов свободнорадикального окисления – ДК и МДА вплоть до нормализации этих показателей. Однако, наиболее существенный антиоксидантный эффект оказывал кудесан. Снижение уровня липопероксидов в результате комбинированной терапии проявлялось уже с 1-го мес. терапии. Ко 2-му мес. содержание ДК уменьшилось на фоне терапии кудесаном на 45,7%, на фоне триметазидина – на 36,2%, при этом содержание МДА уменьшилось, соответственно, на 59,1% и на 51,3%. (Рис.3).

Как следует из приведенных данных, после лечения кудесаном и триметазидином уровень ДК и МДА плазмы крови достоверно снижался. Однако, описанный эффект был достоверно более ранним и выраженным на фоне терапии кудесаном. При оценке механизмов реализации эффектов убихинона представляется, что антиоксидантное действие кудесана заключается, главным образом, в предотвращении образования свободных липидных радикалов. Убихинон способен связывать радикалы супероксид-аниона и тем самым предотвращать инициацию цепи свободнорадикального окисления липидов. При концентрации убихинона, существующей в митохондриях, он способен быть ловушкой супероксид-анион-радикалов [18].

Высокая активность процессов ПОЛ и накопление свободных радикалов в

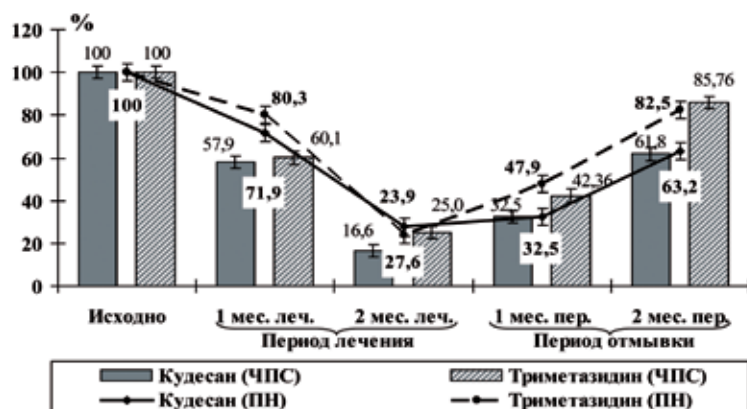


Рис. 1. Влияние кудесана и триметазидина на частоту приступов стенокардии (ЧПС) и потребность в сублингвальных нитратах (ПН).

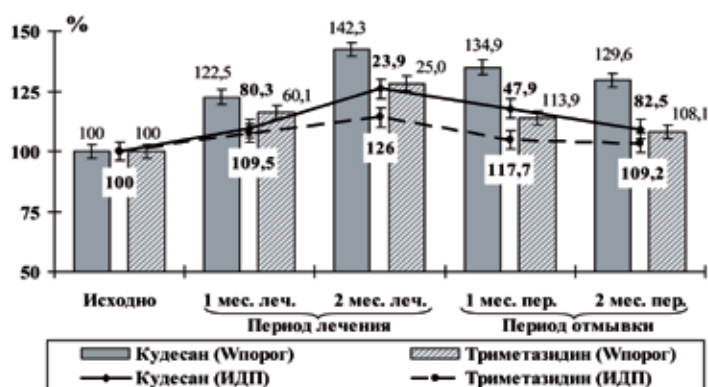


Рис. 2. Изменение величины пороговой мощности (Wпорог) и индекса двойного произведения (ИДП) при ВЭМ-пробе.

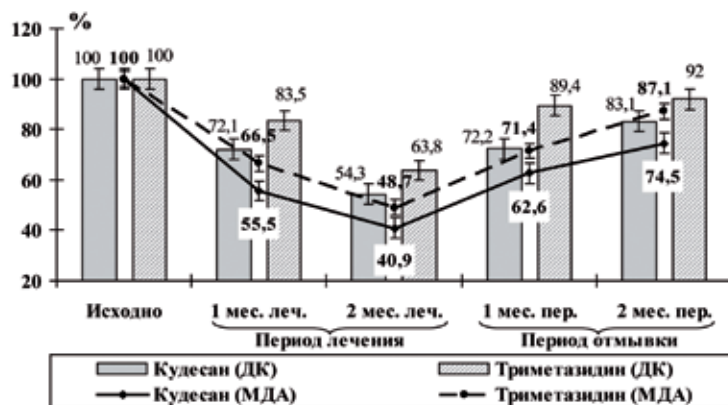


Рис. 3. Динамика изменения содержания ДК и МДА

ишемизированных тканях и сосудистом русле ускоряет распад эндогенного и экзогенного NO, подавляет активность NO-синтазы и экспрессию NO эндотелием. Нарушение метаболизма факторов регуляции тонуса сосудов, в частности, эндотелий релаксирующего фактора – NO [8, 21, 24], является одним из механизмов в развитии эндотелиальной дисфункции, которая рассматривается как одно из ключевых звеньев в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего, атеросклероза и его осложнений [20, 28].

И кудесан и триметазидин к исходу 2-го месяца терапии увеличивали чувствительность эндотелия плечевой артерии к напряжению сдвига – К (интегральный показатель, характеризующий функцию эндотелия сосудов) у больных с легкой и средней степенью тяжести эндотелиальной дисфункции, значение которой составило, соответственно, $0,21 \pm 0,026$ и $0,17 \pm 0,017$ против исходных $0,11 \pm 0,024$ и $0,11 \pm 0,015$ усл.ед. Кудесан в отличие от триметазидина приводил к достоверному росту этого показателя уже на 1-ом мес. терапии до $0,15 \pm 0,014$ усл.ед. и сохранял свою эффективность через 1 мес. после отмены. Следует отметить, что эффект после действия кудесана сохранялся в течение 2-х мес. после отмены препарата.

У пациентов с III-IV степенью ЭД применение кудесана и триметазидина не приводило к столь выраженным изменениям чувствительности плечевой артерии в ответ на увеличение напряжения сдвига на эндотелий как в группе пациентов с I-II ст. ЭД (Рис.4).

Таким образом, у больных стенокардией терапия кудесаном в большей степени, чем триметазидином, приводила к увеличению диаметра плечевой артерии и чувствительности эндотелия к напряжению сдвига плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией.

Улучшение эндотелиальной функции под влиянием кудесана, возможно, обусловлено уменьшением перекисной модификации NO, о чем свидетельствует снижение уровня продуктов ПОЛ. Иным механизмом реализации эндотелий-протективного воздействия кудесана может служить непосредственное увеличение генерации NO за счет улучшения трофики эндотелия.

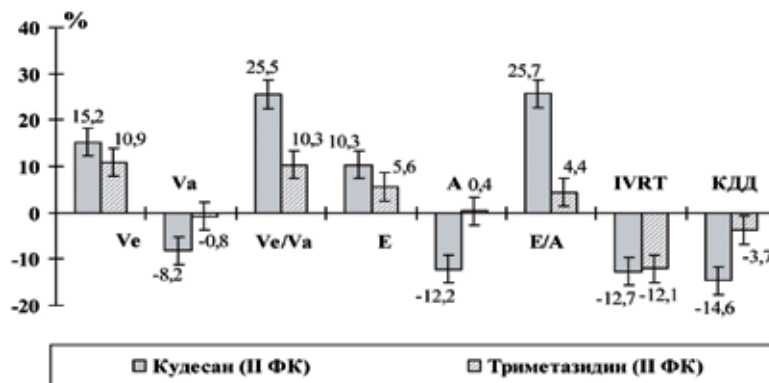


Рис. 4. Динамика изменения коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига.

Применение препаратов с антиоксидантными свойствами способствует снижению активности процессов ПОЛ и уменьшению содержания активных форм кислорода, что тормозит распад и увеличивает продолжительность жизни NO, способствуя увеличению его биодоступности [26]. Снижение активности ПОЛ также улучшает микрореологию крови [6, 17], что приводит к улучшению коронарного кровотока. Являясь структурным компонентом клеточных мембран и обладая выраженной антиоксидантной активностью, убихинон эффективно предохраняет не только мембранные фосфолипиды, но и мембранные белки от действия свободных радикалов при окислительных повреждениях, предотвращая перекисную модификацию мембранных рецепторов, что повышает чувствительность эндотелия к NO [23, 25].

Нами была проведена оценка изменения содержания нитратов и нитритов в плазме крови, как косвенного показателя уровня выработки эндотелием сосудов NO. Отмечено повышение их концентрации в крови больных на фоне терапии кудесаном и отсутствие изменения их концентрации на фоне применения триметазидина. Полученные результаты согласовались с данными доплерэхографии плечевой артерии, показавшей увеличение диаметра плечевой

артерии в манжеточной пробе и чувствительности эндотелия к напряжению сдвига.

Позитивное воздействие кудесана на функциональное состояние эндотелия сосудов, вероятно, обусловлено цитопротекторными и антиоксидантными свойствами препаратов. Снижение активности процессов СРО приводит к увеличению продолжительности жизни молекулы NO, повышению чувствительности эндотелия к ее воздействию [7]. В результате улучшается сосудодвигательная функция, что способствует адекватной перфузии тканей, в том числе и миокарда. Положительный баланс между доставкой и потребностью сердечной мышцы в кислороде, нормализация процессов внутриклеточного дыхания и окислительного фосфорилирования играют определяющую роль в восстановлении функциональной активности миокарда. Было проведено исследование ряда показателей внутрисердечной гемодинамики, которые отражают функциональное состояние мышцы сердца.

Большинство показателей диастолической функции ЛЖ у больных ССН как со II, так и с III ФК улучшились независимо от применяемого препарата, однако, находились в тесной зависимости от функционального класса стенокардии.

Оценка исходных параметров диастолической функции левого желудочка показала, что в обеих

исследуемых группах имела место диастолическая дисфункция I типа. Двухмесячная терапия кудесаном и триметазидином приводила к улучшению параметров диастолической функции миокарда ЛЖ (Рис.5,6).

У пациентов ССН II ФК, получавших кудесан в течение 2-х мес., значение V_e увеличилось на 15,2%, триметазидин – на 10,9%. У больных ССН III ФК V_e достоверно возросло при терапии кудесаном на 12,9%, триметазидином – на 14,0% и достоверно не отличались между группами исследования. Достоверное снижение V_a отмечалось только на фоне терапии кудесаном, как у больных ССН II ФК (на 8,2%), так и у больных ССН III ФК (на 6,4%).

Ко 2-му мес. лечения градиент V_e/V_a достоверно увеличился в обеих группах как у больных ССН II ФК (на 25,5% и 10,9%), получавших кудесан и триметазидин соответственно, так и у больных ССН III ФК (соответственно на 20,7% и 11,5%).

Значение интеграла E у больных ССН II ФК из группы, получавших кудесан, в отличие от больных, принимавших триметазидин, достоверно увеличилось к концу периода лечения на 10,3%. Для больных ССН III ФК прирост этого показателя отмечен при лечении обоими препаратами и составил 13,1% и 10,5%, соответственно. Интеграл A у больных ССН II ФК уменьшился только на фоне терапии кудесаном на 12,2%, и не изменялся у больных ССН III ФК.

Градиент E/A увеличился в результате проведенной терапии кудесаном на 25,7% у больных ССН II ФК и на 20,0% у больных ССН III ФК. В группе больных, получавших триметазидин, градиент E/A не изменялся.

В ходе наблюдения отмечалась тенденция к уменьшению IVRT независимо от характера принимаемого кардиопротектора и функционального класса стенокардии, которое составило к концу 2-х месячной терапии в среднем 12%. Различия в значениях данного показателя между группами больных, принимавших кудесан и триметазидин, находилось в пределах ошибки.

Наблюдалось снижение КДД в полости ЛЖ обследуемых пациентов, кроме больных ССН II ФК, получавших триметазидин. Через 2 мес. терапии значение КДД уменьшилось при лечении кудесаном у больных ССН II ФК на 14,6%. К концу лечения величина КДД у больных

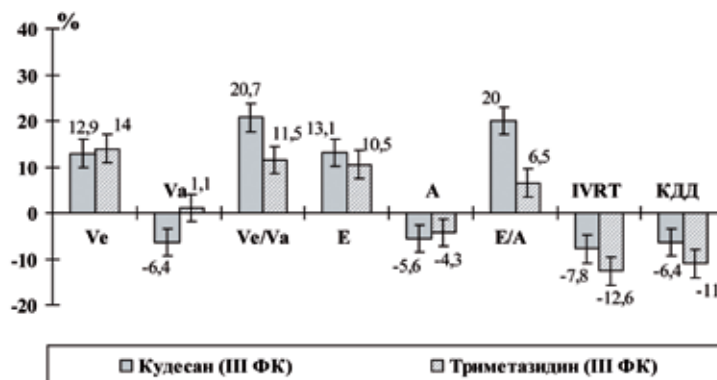


Рис. 5. Изменение показателей диастолической функции у больных стенокардией напряжения II ФК после 2-х месяцев терапии.

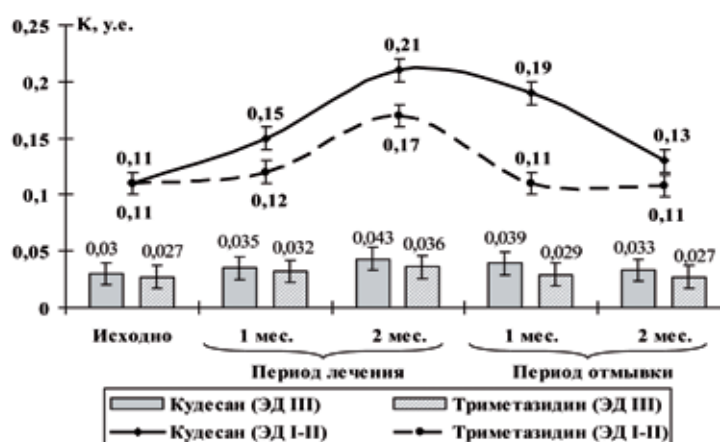


Рис. 6. Изменение показателей диастолической функции у больных стенокардией напряжения III ФК после 2-х месяцев терапии.

ССН III ФК достоверно не отличалась в группах больных, получавших кудесан и триметазидин.

Таким образом, терапия кудесаном в большей степени, чем триметазидином, ускоряла нормализацию параметров трансмитрального потока: увеличивалось V_e , уменьшалось V_a , увеличивалось значение градиента E/A , что свидетельствует о благоприятном воздействии кудесана на показатели внутрисердечной гемодинамики. В тоже время, терапия обоими препаратами оказывала однонаправленное действие на длительность IVRT в группах больных как ССН II, так и III ФК и величину КДД у больных ССН III ФК.

Способность триметазидина улучшать диастолическую функцию миокарда, вероятно, обусловлена увеличением

коронарного резерва за счет более экономичного расходования кислорода, путем блокирования β -окисления, выраженной антиоксидантной активности препарата, а также восстановлении тока ионов кальция через саркоплазматическую мембрану, нормализации нарушенной функции обмена ионов кальция.

Анализ показателей систолической функции миокарда ЛЖ показал, что у больных, получавших кудесан, через 2 мес. лечения отмечалось некоторое уменьшение КСО на 10,5%, КДО при этом не изменялся. ФВ ЛЖ увеличилась при лечении кудесаном на 8,4%. В тоже время триметазидин не оказывал существенного влияния ни на один из изучаемых показателей.

Цитопротективное действие кудесана у больных ИБС

обусловлено его прямым корригирующим действием на процессы окисления и фосфорилирования, электротранспортную функцию дыхательной цепи миокарда с последующим потенцированием образования АТФ [4, 22, 27], нормализацией тканевого уровня АТФ [3, 12] и функции митохондрий [13, 15, 29].

В ходе исследования у пациентов, принимавших кудесан, не наблюдалось существенных побочных эффектов. В литературе имеются данные о проявлении диспепсических расстройств при терапии убихиноном в виде тошноты, боли в эпигастрии, диареи, изжоги и снижении аппетита, однако их проявление отмечалось менее чем у 1% пациентов. Нежелательные проявления уменьшаются при уменьшении дозировки или проходят самостоятельно при продолжении терапии.

В тоже время на фоне терапии триметазидином отмечались: мышечная слабость, повышенная утомляемость, снижение работо-

способности. В основе астенизации пациентов, получавших триметазидин, лежит выраженный эффект прекодиционирования, проявляющийся на уровне скелетной мускулатуры, что достигается за счет полной блокады β -окисления жирных кислот триметазидином.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой кардиопротективной эффективности убихинона и препаратов на его основе (кудесан), реализующейся за счет его антиоксидантной, мембраностабилизирующей, антиишемической активности и способностью стимулировать энергообмен за счет активного участия в окислительно-восстановительных процессах цитохромной цепи.

Выводы

Кудесан (60 мг/сут) и триметазидин (70 мг/сут) у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов на фоне антиангинальной терапии селективными

β_2 -адреноблокаторами, ацетилсалициловой кислотой и пролонгированными нитратами в равной степени уменьшают частоту ангинозных болей и потребность в нитроглицерине. В тоже время, комплексная терапия кудесаном приводит к большему повышению толерантности больных к физической нагрузке.

Кудесан оказывает позитивное влияние на процессы свободнорадикального окисления, что выражается в уменьшении содержания конечных продуктов ПОЛ. Частично восстанавливает функцию эндотелия, приводит к увеличению содержания нитратов и нитритов в плазме крови.

Кудесан в большей степени, чем триметазидин, влияет на ряд основных параметров внутрисердечной гемодинамики (V_e , V_a , E , A , E/A), улучшая, тем самым, диастолическую функцию миокарда левого желудочка. ■

Список литературы находится в редакции

Кудесан® - препарат коэнзима Q_{10}

КУДЕСАН – источник коэнзима Q_{10} , который применяется в составе комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистого континуума:

- хронической сердечной недостаточности,
- артериальной гипертензии,
- ишемической болезни сердца.

Использование коэнзима Q_{10} в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности:

- повышает толерантность к физическим нагрузкам,
- улучшает функциональный класс заболевания,
- снижает количество госпитализаций,
- улучшает гемодинамические показатели.

Использование коэнзима Q_{10} в комплексной терапии артериальной гипертензии нормализует:

- уровень артериального давления,
- эндотелиальную дисфункцию.



Не является лекарством.
СРП № 77.99.23.3.Y.11313.10.06; СРП № 77.99.23.3.Y.3789.5.07; СРП № 77.99.23.3.Y.5239.6.08
Реклама

Официальный представитель ЗАО "Аквирон" в РК
ТОО "Виталюкс-Азия" г. Алматы мкр Аксай -5 дом 12-а,
тел/факс 727 222-35-45, 727 222-35-09, email:
vitalux@network.kz

www.qudesan.ru
www.akvion.ru



Ошибки в диагностике и лечении острых коронарных синдромов



Иркин О. И.

Отдел реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев

Острый коронарный синдром (ОКС) является острой формой ишемической болезни сердца. ОКС имеет типичную клиническую картину (болевого приступ более 20 минут), электрокардиографическую (ЭКГ) картину (стойкую или нестойкую элевацию сегмента ST, депрессию сегмента ST, инверсию зубца Т или впервые возникшую блокаду ножек пучка Гиса), изменение маркеров поражения миокарда и приводит к развитию инфаркта миокарда различной глубины либо проходит без явного некроза миокарда.

Когда развивается острый инфаркт миокарда (ОИМ), сопровождающийся изменениями на электрокардиограмме, ни у врачей скорой помощи, ни у врачей отделения кардиореанимации (кстати, не является законным отделением, однако существует более двадцати лет как в нашей стране, так и за рубежом) не возникает вопросов о лечении такого пациента. Если клиническая картина смазана или нетипична, ЭКГ не показательна, тесты на некроз миокарда отрицательны, что тогда?

Начнем с клинической картины

Типичный больной с длительным ангинозным приступом известен большинству врачей, даже не сталкивающихся с кардиологией непосредственно.

Загрудинная боль после психоэмоциональной или физической нагрузки диагностируется без задержки. При атипичных болях диагностика идет в совершенно разных направлениях. Если принимать во внимание типичную (нетипичную)

болевою иррадиацию, то гастралгическую форму часто лечат как промыванием желудка, так и любыми препаратами, снижающими желудочную секрецию и купирующими диспепсические явления. При иррадиации боли в правую половину грудной клетки очень часто пациенты проходят обследования у пульмонолога, рентгенографию и лечат острую пневмонию, тем более, что при ОИМ возможно появление влажных хрипов в нижних отделах легких как проявление острой сердечной недостаточности. Когда возникают боли иррадирующие в правую, а не в левую руку, *пациент может попасть к невропатологу*. При иррадиации боли в челюсти и зубы, в горло – *лечится у стоматолога или ангины у лор-специалиста*). Такие пациенты достигают кардиолога только в случае развития внезапной сердечной смерти, при успешных реанимационных мероприятиях (из всех случаев внезапной смерти только в 30% проводятся реанимационные мероприятия, из них всего 40% живыми доставлены в стационар, и лишь половина из них выписывается домой). Их могут обнаружить

при появлении типичных изменений или случайного присутствия рядом грамотного кардиолога. Чаще у данной категории больных при плановой регистрации ЭКГ констатируется наличие рубцовых изменений миокарда. Диагностика же атипичных болей при ОКС в самом деле проста. Боль, как правило, имеет причину возникновения (нагрузка физическая или психоэмоциональная, выход на холодный воздух), боль возникает чаще в утренние часы, имеет интенсивный характер и длится недолго.

Однако атипичная клиническая картина – это не все препятствия пациента с острым коронарным синдромом для достижения пути к **правильному лечению** его заболевания.

Больной, поступающий в отделение кардиологии (не всегда в кардиореанимацию) при наличии стойкой элевации сегмента ST, как правило, получает более или менее адекватную помощь. При отсутствии типичных изменений на ЭКГ больной может быть госпитализирован, в лучшем случае, в худшем – остаться на самовыживание в домашних условиях.

Мы будем рассматривать случай госпитализации больного в стационар. Первый метод диагностики – это проведение динамического наблюдения ЭКГ. Регистрация ЭКГ в обычных режимах, утром или при приступе не всегда приводит к успешному исходу (регистрации измененной кардиограммы), даже при записи ЭКГ при приступе боли это происходит после применения препаратов для ликвидации приступа. После обзора по длительной регистрации ЭКГ по методу Холтера показано, что эпизоды депрессии и даже нестойкой элевации сегмента ST могут быть настолько кратковременными, что обычная

запись выявить его не может. С целью верификации диагноза и регистрации изменений на ЭКГ показано проведение суточного мониторингирования по методу Холтера либо прикроватное мониторирование пациента.

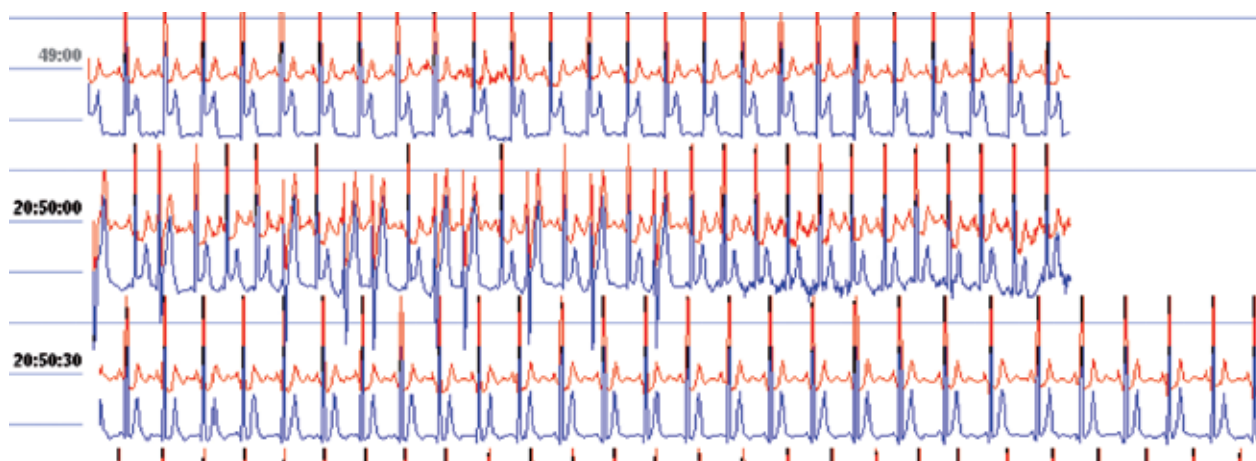
В стационаре для верификации диагноза проводятся тесты на наличие некроза миокарда (в лучшем случае), другой случай мы не рассматриваем.

В данном случае включается лабораторная диагностика некроза миокарда. Спектр лабораторных тестов, используемых для диагностики инфаркта миокарда в настоящее время, прост и определен ре-

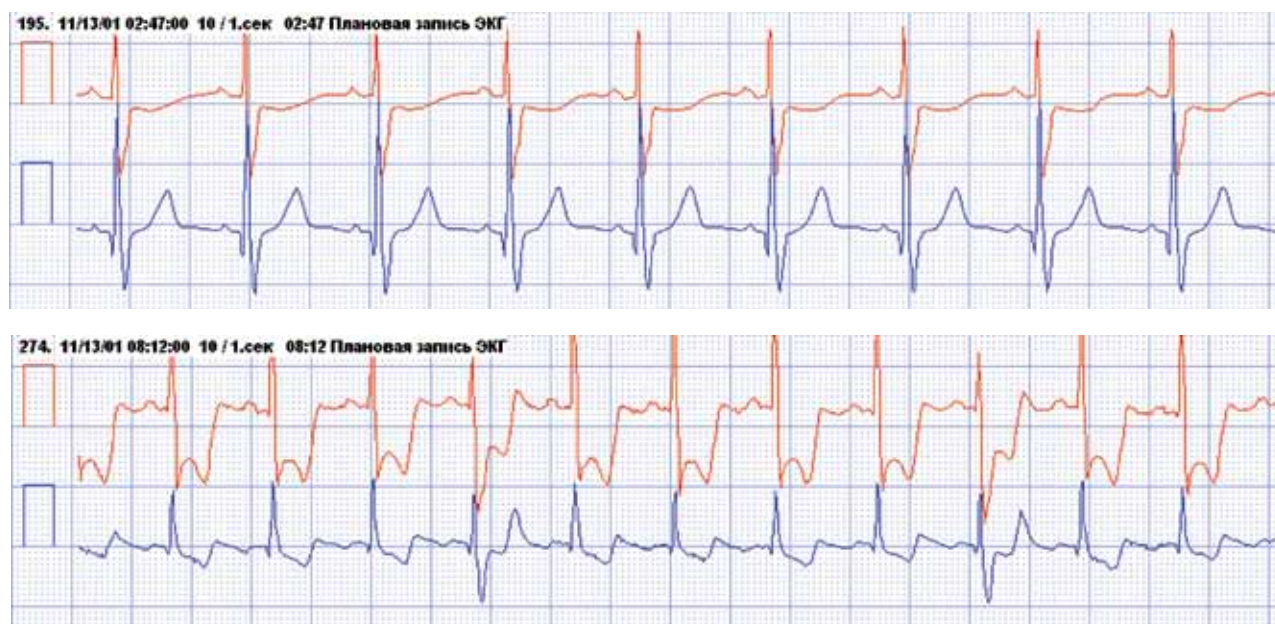
комендациями (если они известны специалистам), нет стандартов – и рекомендации не утверждены.

Рекомендованные тесты определения некроза миокарда: Тропонины Т и I, количественный метод, МВ фракция креатинфосфокиназы (КФК), Общая креатинфосфокиназа, миоглобин, Аспартатаминотрансфераза, Лактатдегидрогеназа. Кардиоспецифическими являются только первые три маркера. В Украине кардиоспецифические показатели можно определить либо в коммерческих лабораториях, либо в редких специализированных лечебных учреждениях. Вопрос о ликвидности других показателей, в

Эпизод нестойкой элевации сегмента ST



Эпизод нестойкой депрессии сегмента ST



ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД

диагностике некроза миокарда, может обсуждаться только при отсутствии возможности проведения кардиоспецифических маркеров.

чаться при диссекции аорты, гипертрофической кардиомиопатии, рабдомиолизе с поражением сердца, острых неврологических заболеваниях, включая суба-



Как видно из данного графика, большинство специфических показателей некроза миокарда вообще недоступно для отделений, куда поступают пациенты с острым коронарным синдромом, в нашей стране. Даже те тесты, которые возможно определить, имеют как положительные, так и ложноположительные значения, так же и, безусловно, ложноотрицательные показатели.

Определение МВ фракции КФК часто не попадает на повышение данного показателя при небольшом поражении миокарда в связи с кратковременностью его повышения, поэтому часто пик повышения КФК проходит мимо врачей, наблюдающих за пациентами с ОКС. Помочь в данном случае может серийное определение МВ фракции КФК или определение тропонина более длительно удерживающего повышение концентрации в крови при незначительном повреждении миокарда. Ложноположительное повышение уровня тропонина отмечается редко, как правило, это появление симптоматики при выраженной сердечной недостаточности либо наличие почечной недостаточности. Повышение уровня тропонина, не связанное с ОКС, может отме-

рашноидальное кровоизлияние, инфильтративных заболеваниях (амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз), эндо- и перикардитах, токсическом поражении, сепсисе и ожогах более 30% площади тела /Universal definition of myocardial infarction Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force the Redefinition of Myocardial Infarction. EHJ, October 2007/.

Ложноотрицательная диагностика, как правило, зависит от времени проведения теста. Тест на уровень тропонина должен проводиться дважды: при поступлении пациента и при отрицательном результате через 12 часов после первого теста. Если два теста подтверждают отрицательный результат, больной переходит в разряд пациентов низкого риска. Такой пациент не нуждается в агрессивном лечении, но нуждается в проведении теста с физической нагрузкой: велоэргометрии или Тредмил теста. Только после проведения теста с физической нагрузкой с достоверным отрицательным результатом можно со спокойной душой разрешить пациенту приступать к обычным обязанностям гражданина.

Ошибки в тактике лечения больных ОКС

Проблемы ОКС не заканчиваются на диагностике данного состояния, хотя ошибки в диагностике – это первый путь к неверно назначенному лечению. Однако и при правильной диагностике заболевания терапевтические воздействия часто бывают либо преувеличены, либо уменьшены, что влияет на эффективность воздействий.

Лечение больного человека – это, безусловно, искусство врача, однако каждый врач должен заслужить право на **свой** подход к лечению. Ведущие специалисты в каждой области медицины, издают стандарты лечения, и менять стандарт лечения может только специалист высокого класса. Есть странное ощущение, что в нашей стране в области ОКС нет специалистов даже среднего класса, и каждый пытается внести в лечение свои нововведения.

Первая и основная ошибка в лечении ОКС – отсутствие знания и исполнения стандартов.

СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОКС

При лечении больных со стойкой элевацией сегмента ST ключевым звеном является максимально быстрое и полноценное восстановление кровотока. Метод восстановления – любой доступный. Медикаментозное восстановление кровотока (**фибринолитическая терапия**) ассоциируется с риском кровотечения, падением артериального давления, желудочковыми аритмиями, развитием атриовентрикулярной блокады. Принимая во внимание все это, не каждый врач решится проводить фибринолитическую терапию тихо стонущему больному (*после введения наркотических анальгетиков на догоспитальном этапе*). Тогда как именно это терапевтическое воздействие может радикально изменить течение заболевания (**на 30% снизить возможность развития летального исхода**).

Следующим разночтением является применение комбинированной антитромбоцитарной терапии. Назначение ацетилсалициловой кислоты (аспирина) при ишемической болез-



ни сердца уже укоренилось. Длительное и широкое применение аспирина показало не только его положительные свойства, но и ограничения. По данным разных авторов, отсутствует или ограничена чувствительность к антитромбоцитарному эффекту аспирина, в среднем у 30% больных. Применение аспирина за 10 дней до развития ОКС является одним из факторов, ухудшающих прогноз течения заболевания, и требует оптимизации антитромбоцитарной терапии применением тиенопиридинами, наиболее изученный из которых – клопидогрель уже внесен в рекомендации по лечению ОКС без элевации сегмента ST.

Антитромботическая терапия гепаринами до настоящего времени постоянно нуждалась в коррекции. Прошли времена, когда повсеместно использовались либо неэффективные, либо неконтролируемые схемы введения нефракционированного гепарина (12,5 тысячи Ед. два раза в день или 5 тысяч Ед. четыре раза в день). Прогрессивным этапом в антитромботическом лечении больных ОКС явилось применение низкомолекулярных гепаринов (надропарина Са, дальтепарина и эноксапарина). Недостаток применения этой группы препаратов – различные режимы дозирования (на килограмм веса, профилактические и лечебные). Учитывая возможные

геморрагические осложнения, большинство врачей оперировали минимальными профилактическими дозами, что абсолютно бесполезно при ОКС. В настоящее время появился препарат с одним режимом дозирования (фондапаринукс Na), что может привести к проведению адекватной антитромботической терапии повсеместно.

Важным (большим) вопросом лечения пациентов с ОКС считается применение липидкорректирующей терапии, проще говоря, применение **статинов**. Данная группа препаратов у больных ишемической болезнью сердца должна назначаться рутинно. У части пациентов ОКС является первым проявлением заболевания сердца, но и те больные, которые уже страдали патологией сердца, очень редко принимают препараты данной группы. Часть пациентов никогда не слышали об этих препаратах, кто-то слышал, но не знал, что это для него, кому то сказали попить их месяц-другой, а кто-то увидел цену на препарат в аптеке и сам для себя все решил. Одной из проблем в назначении статинов больным ОКС является определение уровня холестерина. Первое – это понятие нормы уровня холестерина для больного ишемической болезнью сердца, и оно не соответствует понятию лабораторных норм для здорового человека; как ни странно, но многие врачи этого не знают. Второе – это факт, что при развитии инфаркта миокарда, одного из исходов ОКС, уровень холестерина снижается и восстанавливается на обычном уровне через месяц от начала заболевания. Последним фактом является то, что эффективность применения статинов у больных с сосудистой патологией не зависит от уровня холестерина (данные исследования Heart Protection Study).

Можно еще очень долго вести дискуссию о неправильном применении различных групп препаратов при ОКС. Есть еще блокаторы бета-адренорецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов альдостерона, нитропрепараты, препараты мембранно и цитопротекторного эффекта, но если мы сейчас решим все вопросы, чем будут заниматься ведущие специалисты на консультациях. Самое важное для врача, у которого появится пациент с подозрением на **острый коронарный синдром**, понимать, что от его решения зависит самое дорогое, что есть у пациента, – **жизнь**. Если врач понимает это, он все сделает правильно, не знает – спросит, проконсультируется, прочитает и решит без ошибок. ■

Клинический разбор: на приеме пациентка с ожирением

**Недогода С.В.**

Кафедра терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ, г. Волгоград

Ожирение и ассоциированные с ним заболевания стали одной из наиболее важных проблем начала XX века. Однако до настоящего времени, к сожалению, многие практические аспекты ведения этой распространенной категории пациентов остаются за рамками существующих рекомендаций, в том числе и по артериальной гипертензии. В качестве аргумента того, что этот явный пробел реально существует, ссылаются на отсутствие крупных рандомизированных клинических исследований по этой тематике. Однако, «как и глобальное потепление, эпидемия ожирения – разрастающийся кризис, который требует действия до того, как получены все научные данные». Вместе с тем к артериальной гипертензии на фоне ожирения в полной мере можно отнести слова академика Б.Е. Вотчала, который утверждал, что при лечении повышенного АД «мы ставим перед собой три задачи: этиологическую, патогенетическую и симптоматическую». И с этих позиций уже сегодня вполне можно выработать оптимальную стратегию фармакотерапии артериальной гипертензии на фоне ожирения.

Для этого представляется целесообразным разобрать следующий клинический случай.

Больная Г.Ю.А., 49 лет, замужем, имеет двоих детей, частые стрессы на руководящей работе. Курит 2-3 сигареты в день. Родители умерли в возрасте до 60 лет от инсульта. Мать страдала сахарным диабетом 2 типа.

В январе 2009 года обратилась в связи с повышением АД до 172/98 мм рт.ст., которое наблюдалось в течение последних трех дней после окончания новогодних праздников.

История заболевания

Впервые повышение АД до 138/94 мм рт.ст. было выявлено в 2001 году (рис. 1), когда после повышения на работе стала руководителем отдела в инвестиционном департаменте крупной нефтяной компании. На фоне постоянного психоэмоционального напряжения появились частые головные боли, повышенная утомляемость, расстройство сна. В течение года, предшествовавшего обращению к врачу, имело место прибавка в весе в связи с тем, что прекратила ранее регулярные занятия спортом. В

поликлинике по месту жительства был назначен эналаприл в дозе 10 мг/сутки. В лабораторных анализах показатели липидного обмена были на верхней границе нормы. Через 2 недели терапии показатели АД нормализовались. Через полгода самостоятельно прекратила прием эналаприла и в дальнейшем стала практиковать «курсовую» терапию на 1-2 недели при повышении АД и ухудшении самочувствия.

В 2003 году самочувствие пациентки вновь ухудшилось: головные боли стали более частыми и интенсивными, с большим трудом стала вы-

полнять свои функциональные обязанности на работе (ухудшилась память, больше стали временные затраты на выполнение обычных заданий). При самоконтроле АД обратила внимание на то, что эпизоды его повышения стали чаще и до более высоких цифр, причем прием эналаприла перестал существенно снижать АД. Такое состояние объясняла возросшей психоэмоциональной нагрузкой в семье в связи с рождением второго ребенка. Несмотря на попытки придерживаться разных диет, прибавка в весе продолжалась. На приеме у врача было выявлено повышение АД до 154/102 мм рт.ст. на фоне терапии эналаприлом в дозе 10 мг/сутки. При обследовании была впервые выявлена гипертрофия задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и повышение ИММЛЖ. ОТ – окружность талии, была 96 см. Все показатели липидного обмена ухудшились, и впервые было выявлено повышение уровня мочевой кислоты. Пациентке было рекомендовано обратить внимание на немедикаментозные методы коррекции веса

и АД, а также увеличена доза эналаприла до 20 мг/сутки. От рекомендованного приема статинов больная отказалась из-за боязни их побочных эффектов. Через 2 месяца АД нормализовалось и самочувствие пациентки значительно улучшилось. Прием препарата продолжала регулярно.

В конце 2005 года, несмотря на проводимую терапию, самочувствие вновь ухудшилось, но в этот раз стала отмечать снижение физической работоспособности и одышку при нагрузке. АД вновь стало повышаться, несмотря на прием препарата, и пациентка сразу же обратилась к врачу. При осмотре было обнаружено дальнейшее повышение ИМТ, АД (166/96 мм рт.ст.), ИММЛЖ, ухудшение показателей липидного и пуринового обмена. ОТ стала 99 см. Впервые было выявлено повышение уровня глюкозы натощак до 6,2 ммоль/л (показатели нагрузочного перорального теста с глюкозой были в норме). Пациентке была усилена гипотензивная терапия (назначена фиксированная комбинация – эналаприл 20 мг + ГХТЗ

12,5 мг) и вновь рекомендовано повысить двигательную активность и уменьшить потребление углеводов. Очередное ухудшение самочувствия пациентка отметила в марте 2009 года, когда после повышения по службе и обострившихся проблем в семейной жизни ее вновь стали беспокоить упорные головные боли, психоэмоциональная лабильность, нарушения сна, более низкая переносимость физических нагрузок. Обратила внимание на появление жажды по ночам. Несмотря на прием фиксированной антигипертензивной комбинации стала для купирования учатившихся повышений АД в течение рабочего дня дополнительно принимать сублингвально нифедипин. При обследовании было отмечено дальнейшее повышение ИМТ, АД, (172/98 мм рт.ст.), ИММЛЖ, ухудшение показателей липидного, углеводного и пуринового обмена. Уровень глюкозы в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой был в пределах 12,1 ммоль/л, а натощак – 6,6 ммоль/л. При определении hs-СРБ было выявлено его повышение до

Течение заболевания больной Г.Ю.А., 49 лет,

Симптомы	2001 г.	2003 г.	2005 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.
↑ АД	138/94	154/102	166/96	172/98	138/84	133/82
↑ ИМТ	26,4	29,6	31,9	32,2	30,9	30,6
НТГ						
МАУ						
ИММЛЖ (г/м ²)		138	144	149	141	134
Анализы						
Триглицериды (ммоль/л)	1,8	2,1	2,4	2,8	2,3	1,7
ЛПНП (ммоль/л)	2,9	3,1	3,3	3,5	3,1	2,8
ЛПВП (ммоль/л)	1,1	0,9	0,9	0,8	1,0	1,0
Мочевая кислота (ммоль/л)	383	427	451	483	311	281
hs-СРБ (мг/л)				3,1	2,2	1,8
Лептин (нг/мл)				60,7	49,9	41,3
Терапия						
	Эналаприл 10 мг/сут	Эналаприл 20 мг/сут	Эналаприл 20 мг/сут ГХТЗ 12,5 мг/сут	Лозартан 100 мг/сут ГХТЗ 12,5 мг/сут Метформин 800 мг/сут Аторвастатин 20 мг/сут	ПРЕСТАРИУМ 10 мг/сут Метформин 800 мг/сут Аторвастатин 20 мг/сут	ПРЕСТАРИУМ 10 мг/сут

3,1 мг/л, что свидетельствует о высоком риске развития атеросклероза, инфаркта миокарда и инсульта. ОТ увеличилась до 102 см. Обращал на себя внимание значительно повышенный уровень лептина до 60,7 нг/мл (при норме не выше 40 нг/мл). При углубленном обследовании пациентки было выявлено повышение каротидно-радиальной и каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны до 12,9 м/с и 13,1 м/с, соответственно, индекс аугментации составил 48,4% (норма менее 40%), центральное давление в аорте – 141,6 мм рт.ст. Толщина комплекса интима-медиа каротидных артерий слева была 1,04 мм и справа 1,03 мм (возрастная норма 0,8 мм). Впервые появилась микроальбуминурия. Пациентка была переведена на терапию фиксированной комбинацией лозартан 100 мг + ГХТЗ 12,5 мг, и были добавлены для коррекции нарушений углеводного обмена метформин 800 мг/сутки и для коррекции нарушений липидного обмена аторвастатин 20 мг/сутки. Пациентке было рекомендовано вновь пройти комплексное обследование через 6 месяцев.

Через полгода (в октябре 2009 года) на проводимой терапии комбинацией лозартан + ГХТЗ было отмечено незначительное снижение АД (до 166/98 мм рт.ст.) и уровня мочевой кислоты до 472 мкмоль/л, но при этом имело место, несмотря на прием метформина, повышение уровня глюкозы натощак до 6,2 ммоль/л и после нагрузочного теста с глюкозой – до 11,8 ммоль/л, hs-CRP – до 3,3 на фоне отсутствия изменений со стороны ИММЛЖ (146 г/м²), скорости распространения пульсовой

волны (13,0 м/с и 13,2 м/с), индекса аугментации (49,6%), центрального давления в аорте – 144,2 мм рт.ст. и толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий (слева 1,04 мм и справа 1,03 мм). По данным ЭхоКГ была выявлена диастолическая дисфункция миокарда. ОТ была без изменений. В связи с отсутствием положительной динамики со стороны АД и инструментальных и лабораторных показателей пациентке был назначен ПРЕСТАРИУМ в дозе 10 мг/сутки вместо комбинации лозартан + ГХТЗ.

В конце октября 2010 года на плановом осмотре была отмечена выраженная положительная динамика со стороны АД (стало 134/80 мм рт.ст.) в сочетании со значительным улучшением самочувствия (исчезли головные боли, улучшилось запоминание и способность к концентрации, исчезла одышка, значительно лучше стала переносить умственные и физические нагрузки). Впервые за время наблюдения было отмечено уменьшение ИМТ, ИММЛЖ, уровня ЛПНП, триглицеридов, мочевой кислоты, hs-CRP и повышение уровня ЛПВП. ОТ стала 97 см. Уровень лептина снизился до 49,9 нг/мл. Полностью нормализовались показатели углеводного обмена – уровень глюкозы в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой был в пределах 7,7 ммоль/л, а натощак – 5,9 ммоль/л. Исчезла микроальбуминурия. Инструментальное обследование выявило снижение скорости распространения пульсовой волны (11,8 м/с и 11,9 м/с), индекса аугментации (36,1%), центрального давления в аорте – 131,1 мм рт.ст. и толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий (слева 1,03 мм и справа 1,02 мм). В связи с выраженной положительной динамикой клинических, лабораторных и инструментальных показателей был отменен метформин и продолжена терапия ПРЕСТАРИУМом и аторвастатином 20 мг/сутки.

При последнем осмотре в конце апреля 2011 года была отмечена стойкая нормализация АД на уровне 133/82 мм рт.ст., снижение ИМТ до 30,6 кг/м². ИММЛЖ впервые стал ниже исходного уровня. ОТ уменьшилась до 94 см. Показатели углеводного, липидного и пуринового обмена впервые за все время наблюдения стали нормальными (фактически они перестали играть роль дополнительных критериев при постановке диагноза метаболического синдрома). Необходимо отметить нормализацию показателя hs-CRP и снижение уровня лептина до 41,3 нг/мл, что лишь незначительно превышает верхнюю границу нормы. Все это сочеталось с выраженным улучшением показателей, характеризующих эластичность сосудов (снижение скорости распространения пульсовой волны до 11,2 м/с и 11,3 м/с), индекса аугментации (до 32,3%), центрального давления в аорте до 129,4 мм рт.ст. и толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий до 1,01 мм слева и 1,01 мм справа. С учетом такой выраженной положительной динамики терапию ПРЕСТАРИУМом – 10 мг/сутки и аторвастатином 20 мг/сутки было рекомендовано продолжить. ■

Кораксан®

Ивабрадин

Селективный
и специфичный I₁-ингибитор



Для лечения стабильной стенокардии

Лекарственная форма: таблетки оранжево-розового цвета, с пленочным покрытием. Одна таблетка содержит активное вещество – ивабрадин 5 мг или 7,5 мг.

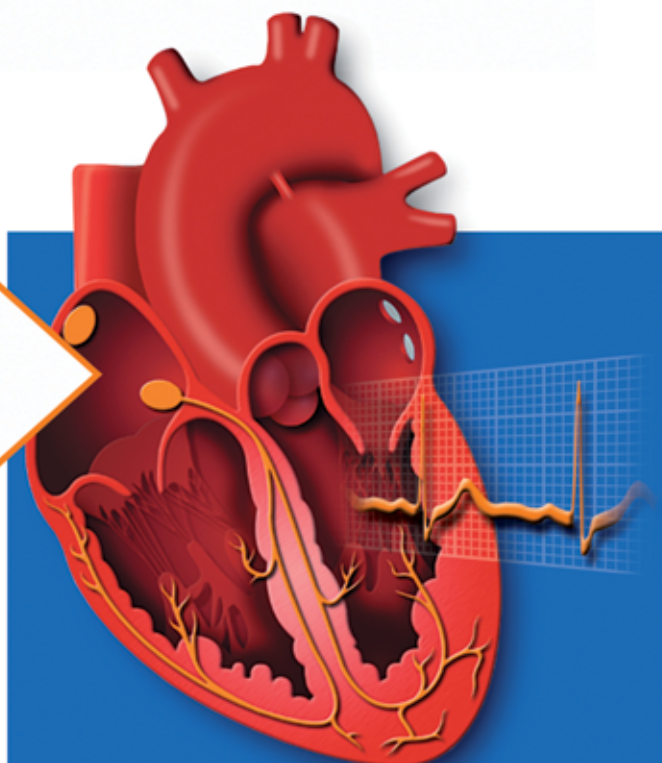
Показания к применению: симптоматическое лечение хронической стабильной стенокардии у пациентов с нормальным синусовым ритмом при противопоказаниях или непереносимости к бета-блокаторам.

Способ применения и дозы: таблетки следует принимать перорально 2 раза в день – утром и вечером во время еды. Начальная рекомендуемая доза – 5 мг 2 раза в день. После 3-4 недель лечения доза может быть увеличена до 7,5 мг 2 раза в день, в зависимости от терапевтической реакции.

Если ЧСС остается ниже 50 уд/мин или симптомы брадикардии не проходят, лечение прекращают.

Побочные действия: головная боль, головокружение, вертиго, мышечные судороги; брадикардия, атриовентрикулярная блокада I ст., желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы; тошнота, запор, диарея; одышка; гиперурикемия, эозинофилия, повышение уровня креатинина в крови; световые ощущения (фосфены); нарушения четкости зрения.

Противопоказания: повышенная чувствительность к ивабрадину или к одному из вспомогательных веществ; ЧСС в состоянии покоя до начала лечения ниже 60 уд/мин; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая гипотензия (90/50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность; синдром слабости синусового узла;



синоатриальная блокада; сердечная недостаточность III – IV класса (NYHA); наличие электрокардиостимулятора; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная блокада III ст.; беременность и период лактации.

Лекарственные взаимодействия: не рекомендуется комбинированный прием ивабрадина с препаратами, удлиняющими интервал QT: хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон. При необходимости назначения таких комбинаций следует проводить тщательный мониторинг работы сердца.

Противопоказано применение ивабрадина совместно с сильными ингибиторами фермента CYP3A4, макролидные антибиотики, ингибиторы ВИЧ-протеазы, в связи с повышением концентрации ивабрадина в плазме и риском развития чрезмерной брадикардии.

Не рекомендуется совместное применение препарата с умеренными ингибиторами CYP3A4 (дилтиазем, верапамил, флуконазол). Совместный прием возможен при начальной дозе 2,5 мг 2 раза в день при условии, что ЧСС в состоянии покоя составляет более 60 уд/мин, с проведением мониторинга ЧСС.

Особые указания: Ивабрадин неэффективен для лечения и профилактики аритмий.

Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

Производитель: Les Laboratoires Servier Industrie (Ле Лаборатуар Сервье Индастри), Франция.

Разрешение №2342 от 15.04.10

PK-ЛС-5-№0009978 от 12.02.07г.
PK-ЛС-5-№0009979 от 12.02.07г.

Дополнительная информация может быть получена по адресу:

Представительство Ле Лаборатуар Сервье в Республике Казахстан.

Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 13, Бизнес Центр "Нурлы Тау", корпус 1В, офис 605-606
Тел.: +7 (727) 311-10-16, 311-10-34/35/36; Факс: +7 (727) 311-10-17; www.servier.com



Российская программа ОРИГИНАЛ: первые результаты



Карпов Ю.А., Кисляк О.А.
«Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Идея проведения российской многоцентровой программы ОРИГИНАЛ (Оценка эффективности перелоа с Индапамилов ГенерИков На Арифон ретард у пациентов артериальной гипертензией) не случайна.

Нужно отметить, что Арифон ретард является более эффективным препаратом по сравнению с другими диуретиками и, что самое существенное, более безопасным по целому ряду аспектов.

При этом на сегодняшний день в России очень высок процент использования генерических препаратов, которые далеко не всегда отвечают требованиям терапевтической эквивалентности, и многие больные получают именно эти лекарственные препараты. Однако до сих пор не было данных по сравнительной эффективности оригинального Арифона ретард и генериков у большого количества пациентов с АГ.

Именно поэтому основной целью исследования ОРИГИНАЛ стала сравнительная оценка эффективности оригинального препарата Арифона ретард и его генериков.

В программу включались пациенты с недостаточным контролем АД, получающие любой из генериков индапамида. У всех пациентов производилась замена генерика индапамида на Арифон ретард.

Оценивалась динамика снижения АД, достижение целевых уровней АД, изменения качества жизни, в клинических центрах дополнительно проводили СМАД и оценивали динамику биохимических показателей.

Исходные характеристики пациентов

Пол/признак	Оба пола	Мужчины	Женщины
Количество наблюдений	759	161(21,2%)	598 (78,8%)
Возраст (годы)	56,9±0,4	55,0±0,9	57,4±0,4
Длительность АГ (годы)	9,9±0,3	8,8±0,5	10,2±0,3
Частота стадий АГ – I/II/III (%)	10,0/72,6/17,0	9,9/69,6/20,5	10,0/73,4/16,6
Частота ИБС (%)	37,7±1,8	46,0±3,9	35,5±2,0
Длительность ИБС (годы)	6,6±0,3	6,6±0,6	6,6±0,3
Гипертрофия левого желудочка (%)	77,6±1,5	79,5±3,2	77,1±1,7
Поражение глазного дна (%)	77,7±1,5	77,6±3,3	77,8±1,7
Постинфарктный кардиосклероз (%)	6,6±0,9	12,4±2,6	5,0±0,9
Инсульт/ТИА в анамнезе (%)	7,1±0,9	11,2±2,5	6,0±1,0
Протеинурия/микроальбуминурия (%)	7,8±1,0	9,9±2,4	7,2±1,1

Исходные характеристики пациентов

Пол/признак	Оба пола	Мужчины	Женщины
Гемоглобин (г/л)	136±0,5	146,3±0,9	134,1±0,5
СОЭ (мм/час)	11,3±0,2	9,0±0,5	12,0±0,3
Протеинурия	5,86±5,42	0,01±0,01	7,21±6,67
Микроальбуминурия	5,15±1,53	6,56±3,40	4,67±1,71
Креатинин (мкмоль/л)	85,3±0,7	88,1±1,5	84,5±0,8
Калий (ммоль/л)	4,37±0,04	4,42±0,08	4,36±0,05
Глюкоза (ммоль/л)	5,30±0,04	5,32±0,11	5,29±0,05
Общий холестерин (ммоль/л)	5,80±0,04	5,76±0,09	5,81±0,05
Холестерин ЛНП (ммоль/л)	3,53±0,08	3,40±0,15	3,58±0,09
Холестерин ЛВП (ммоль/л)	1,30±0,03	1,25±0,04	1,32±0,03
Триглицериды (ммоль/л)	1,70±0,04	1,66±0,07	1,71±0,05
Мочевая кислота (мкмоль/л)	292,2±5,1	314,3±10,6	285,1±5,7
ХСН 1-2 ФК (%)	34,5±1,7	39,8±3,9	33,1±1,9
ХОБЛ/бронхиальная астма (%)	6,2±0,9	3,1±1,4	7,0±1,0
Заболевание суставов (%)	27,0±1,6	16,8±3,0	29,8±1,9
Подагра (%)	1,4±0,4	3,0±1,4	1,0±0,4
Курение (%)	18,6±1,4	45,3±3,9	11,4±1,3
Сахарный диабет 2 типа (%)	15,8±1,3	13,7±2,7	16,4±1,5
Семейный анамнез (%)	24,0±1,6	30,4±3,6	22,2±1,7
Гиперхолестеринемия >6,5 ммоль/л (%)	37,8±1,8	36,6±3,8	38,1±2,0
Абдоминальное ожирение (%)	60,9±1,8	49,7±4,0	63,9±2,0
Периферический атеросклероз (%)	27,0±1,6	16,8±3,0	29,8±1,9
Аневризма аорты (%)	1,4±0,4	3,0±1,4	1,0±0,4

На сегодняшний день мы имеем предварительные результаты по 760 пациентам.

Исследование проходило в 47 городах и в нем участвовали 278 врачей амбулаторного звена, а также два клинических центра под руководством проф. Недогоды С.В. (Волгоград) и проф. Кисляк О.А. (Москва).

В программу ОРИГИНАЛ включались пациенты поликлиник с неадекватным контролем за уровнем АД (140/90 и выше мм рт.ст.), некоторые получали тот или иной генерик индапамида в моно- и комбинированной терапии.

Дизайн исследования относительно прост. На визите к врачу поликлиники пациентам с недостаточным контролем АД и наличием в схеме терапии генерического индапамида производилась замена генерического индапамида на оригинальный препарат

Арифон ретард. Остальная терапия оставалась неизменной.

Средний возраст пациентов составлял около 57 лет, гипертония носила довольно длительный характер. Большинство больных находились во второй степени повышения АД. ИБС выявлялась у 40% пациентов; больные имели довольно высокую частоту сопутствующих заболеваний и факторов риска, осложняющих течение артериальной гипертонии (см. таблицы).

Пациенты получали самую разнообразную терапию (см. таблицу).

Динамика снижения САД была выражена сразу же после замены генерика на Арифон ретард, и к концу 3 месяца терапии как САД, так и ДАД значительно снизились – на 29 мм рт.ст. и на 15 мм рт.ст. соответственно.

Целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст. к 3 месяцу терапии был достигнут в 80% случаев. При этом ответ

Терапия при включении

Пол/признак	Оба пола	Мужчины	Женщины
Бета-блокаторы (%)	43,2±1,8	41,0±3,9	43,8±2,0
Ингибиторы АПФ (%)	64,0±1,7	63,4±3,8	64,2±2,0
Антагонисты кальция (%)	24,8±1,6	25,5±3,4	24,6±1,8
Агонисты рецепторов к ангиотензину II (%)	7,4±1,6	8,1±3,4	7,2±1,8
Агонисты имидазолиновых рецепторов (%)	1,8±0,5	2,5±1,2	1,7±0,5
Комбинированные препараты (%)	1,6±0,5	1,9±1,1	1,5±0,5
Прочие АГ-препараты (%)	20,9±1,5	22,4±3,3	20,6±1,7
Аспирин (%)	40,7±1,8	46,8±3,9	38,8±2,0
Клопидогрель (%)	1,3±0,4	1,9±1,1	1,2±0,4
Статины (%)	30,0±1,7	40,4±3,9	27,3±1,8
Фибраты (%)	0,1±0,1	0,6±0,6	0,0±0,0
Нитраты (%)	7,1±0,9	8,7±2,2	6,7±1,0
Триметазидин (%)	37,8±1,8	36,6±3,8	38,1±2,0
Нестероидные ПВП (%)	8,7±1,0	5,0±1,7	9,7±1,2

на лечение (снижение САД более чем на 20 мм рт.ст. и ДАД более чем на 10 мм рт.ст.) был получен у 98% пациентов.

В ходе анализа результатов выявились значительные экономические выгоды: сократились сроки пребывания на больничном листе и количество дней госпитализации, уменьшилось количество вызовов скорой помощи и визитов к врачу. Эти данные в первую очередь свидетельствуют о том, что достижение целевых уровней и оптимизация контроля АД значительным образом улучшают судьбу этих пациентов.

Кроме того, при оценке различных показателей физического и психического здоровья пациентов оказалось, что замена генериков на Арифон ретард одновременно с нормализацией АД привела к значительному улучшению состояния здоровья пациентов.

Терапия Арифоном ретард была безопасна в отношении всех биохимических параметров.

При анализе количества назначенных препаратов оказалось, что замена генерика на оригинальный препарат приводила к уменьшению дозировки либо к отмене других лекарственных препаратов, поскольку присоединение Арифона ретард позволяло лучше контролировать АД.

Анализировалась динамика и по отдельным классам лекарственных средств. В частности, на фоне применения Арифона ретард значительно уменьшилось количество назначений препаратов центрального действия, что свидетельствует об

улучшении контроля АД и о меньшей частоте развития кризов.

Среди пациентов, включенных в московском клиническом центре программы ОРИГИНАЛ (n=30), выявлялось существенное количество больных сахарным диабетом. Несмотря на прием достаточно большого количества препаратов (20% – 4 препарата, 33% – 3 препарата), на исходном этапе АД у них контролировалось недостаточно эффективно, причем в качестве целевого использовался уровень <140/90 мм рт.ст. Неэффективность исходной терапии можно объяснить тем, что включен-





ные в исследование пациенты совсем не получали оригинальных препаратов; все эти больные на исходном этапе принимали только генерики. И несмотря на то, что все пациенты получали комбинированную терапию, целевого АД до включения в программу ОРИГИНАЛ у них достичь не удавалось.

Замена генерических индапамидов на Арифон ретард привела к достижению САД ниже 140/90 мм рт.ст. у 70% пациентов.

Отличием клинических центров от поликлинической части программы была необходимость проведения СМАД.

По данным СМАД, исходно при включении в программу было много пациентов, у которых АД не снижалось в ночные часы, и сами цифры АД при этом были очень высокие. Вероятнее всего, это было связано с недостаточной длительностью действия препаратов, составлявшей менее 24 ч.

Замена генерических препаратов на Арифон ретард способствовала существенному улучшению результатов. Уменьшилось количество пациентов с такими типами снижения АД в ночные часы, как night-peaker и on-dipper, совсем исчез тип снижения over-dipper.

При этом количество пациентов с физиологическим снижением АД в ночные часы значимо увеличилось.

Таким образом, сегодня на основании данных, полученных в Российской многоцентровой программе ОРИГИНАЛ, можно утверждать, что Арифон ретард значительно превосходит генерические копии по АГ-эффективности и замена генериков на оригинальный Арифон ретард приводит не только к дополнительному снижению САД на 29 мм рт.ст., но также улучшает качество жизни пациентов и снижает количество обращений за медицинской помощью. Качество контроля АД на фоне приема Арифона ретард сохраняется на протяжении суток, в отличие от других препаратов, и можно предположить, что именно с этим связано доказанное в других исследованиях снижение смертности на фоне приема Арифона ретард. ■



Телмисартан у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением: влияние на артериальное давление, липидный профиль и факторы воспаления



Баженова Е.А., Беляева О.Д., Березина А.В., Каронова Т.Л., Лукина А.Е.,
 Каравани А.В., Нутфуллина Т.Х., Николайчук Е.И., Большакова О.О.,
 Беркович О.А., Баранова Е.И., Шляхто Е.В.
 ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
 им. акад. И.П. Павлова Минздравсоцразвития

В современном обществе увеличивается количество пациентов с артериальной гипертензией (АГ), которая выявляется у половины лиц с избыточной массой тела и у 70% больных абдоминальным ожирением (АО) [34]. Распространенность ожирения катастрофически увеличивается во всех индустриально развитых странах. Так, АО страдает от 10 до 25% населения Европы, примерно 1/3 населения США, 25% населения России [4, 28, 35].

Известно, что АГ и АО, наряду с дислипидемией и гипергликемией, являются компонентами метаболического синдрома (МС). Кроме того, в последние годы к компонентам МС относят также повышение активности протромботических и провоспалительных факторов [19]. При этом, по данным эпидемиологических исследований, установлено, что повышение уровня артериального давления (АД) связано с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [25]. Доказано, что жировая ткань – не просто пассивный накопитель жира и энергии. Она является активным эндокринным органом, способным синтезировать и секретировать в кровоток биологически активные вещества, в том числе и такие провоспалительные цитокины, как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин-6 и др. [29, 42].

Связь между ожирением и АГ обусловлена повышением активно-

сти симпатoadреналовой системы, что в дальнейшем ведет к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Установлено, что жировая ткань также обладает способностью к продукции компонентов РААС [2, 18, 27]. Экспериментальные исследования показали, что активация РААС влияет на развитие атеросклероза посредством ангиотензина II (АТ II), индуцирующего выработку активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул в сосудистой стенке [17, 25]. Оказывая влияние на адипогенез, АТ II играет негативную роль в процессе сосудистого ремоделирования [38].

Другим маркером риска развития сердечно-сосудистых осложнений является высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) [11, 14]. Воспаление, степень которого отражает повышение СРБ, способствует развитию атеросклероза сосудов. Кроме того, в экспериментальных

исследованиях выявлено, что СРБ увеличивает экспрессию рецепторов АТ II 1-го типа на гладкомышечных клетках сосудов у крыс [39].

В настоящее время в арсенале врача имеется большое количество антигипертензивных препаратов. В связи с этим требования к средствам для лечения больных с гипертонической болезнью растут. Антигипертензивные препараты должны не только эффективно снижать повышенное АД, обладать максимальной биодоступностью и минимальным количеством побочных эффектов, но и снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. Установлено, что некоторые препараты, снижающие АД, могут оказывать противовоспалительный и антиатерогенный эффекты. К числу таких препаратов относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов АТ II 1-го типа (АРА) [17, 25].

АРА соответствуют требова-

ниям, предъявляемым к современным антигипертензивным препаратам. Телмисартан – селективный АРА. Препарат оказывает селективное влияние на рецепторы АТ II 1-го типа и сохраняет протективный эффект действия АТ II на рецепторы 2-го типа. В ONTARGET и других клинических исследованиях установлено, что телмисартан уменьшает сердечно-сосудистое ремоделирование и не оказывает негативного влияния на функцию почек [15, 30]. Отличительной особенностью телмисартана является его максимальная активность в отношении группы рецепторов-активаторов пролифератора пероксисом (PPAR-рецепторов), особенно PPAR- γ , что в свою очередь приводит к уменьшению инсулинорезистентности, снижению активности факторов воспаления и замедлению процессов атерогенеза [5, 41]. Вместе с тем работ, оценивающих эффект телмисартана у больных АГ в сочетании с АО, немного, а в практической деятельности врача эта клиническая ситуация встречается часто.

В нашей работе проведена оценка прямого и плеiotропного действия АРА телмисартана у пациентов с АГ 1-2-й степени и АО.

Материалы и методы

Обследованы 23 пациента с АГ 1-2-й степени и АО (19 женщин, 4 мужчины) в возрасте от 39 до 56 лет (средний возраст $51,1 \pm 0,9$ года). Средний возраст мужчин и женщин достоверно не различался ($46,7 \pm 3,8$ и $52,0 \pm 0,8$ года соответственно; $p > 0,05$). Наличие АГ устанавливали с помощью офисного измерения АД методом Короткова. У 15 (65,2%) больных АО была выявлена 1-я степень АГ, у 8 (34,8%) пациентов – 2-я степень АГ. Эффект терапии оценивали по динамике офисного АД, а также по изменению АД, измеренного в домашних условиях (определяли по результатам измерений, занесенных в дневник пациентов). В исследование не включали пациентов со вторичными формами АГ,

сахарным диабетом, воспалительными заболеваниями миокарда, онкологическими и системными заболеваниями соединительной ткани. Также не включали в исследование пациентов с сердечной, дыхательной и почечной недостаточностью.

Согласно классификации Международной федерации диабета (2005 г.), за критерии АО принимали окружность талии (ОТ) у мужчин более или равную 94 см и ОТ у женщин более или равную 80 см [7]. В нашем исследовании ОТ у мужчин и женщин достоверно не отличалась ($104,3 \pm 2,3$ и $110,4 \pm 3,1$ см соответственно; $p > 0,05$).

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: масса тела/рост² (кг/м²) [3]. При этом за нормальную массу тела принимали ИМТ 18,5–24,9 кг/м². Избыточную массу тела диагностировали при ИМТ 25,0–29,9 кг/м², а ожирение устанавливали при ИМТ от 30 кг/м² и более. ИМТ у мужчин и женщин с АО не отличался ($29,9 \pm 2,0$ и $33,1 \pm 1,5$ кг/м² соответственно; $p > 0,5$). Избыточную массу тела имели 35,3% пациентов, 41,2% – ожирение 1-й степени, 11,8% – ожирение 2-й степени, 11,8% – ожирение 3-й степени.

Наследственная предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям выявлена у 58,8% пациентов. Курили 47,1% обследованных. У всех больных выявлено нарушение толерантности к глюкозе при проведении глюкозотолерантного теста. Во время исследования пациенты не придерживались специальной гиполлипидемической и низкокалорийной диеты.

Больные получали телмисартан (препарат Микардис, «Boehringer Ingelheim», Германия) 2 мес. в дозе 40–80 мг/сут. У 5 (29,4%) больных дозу препарата увеличили до 80 мг через 4 нед. приема в связи с тем, что целевой уровень АД не был достигнут. До и на фоне терапии оценивали АД, уровень глюкозы плазмы крови, липидный профиль сыворотки

крови, уровень СРБ, ФНО- α . Качество жизни (КЖ) пациентов оценивали по опроснику WHOQOL-BREF по четырем сферам жизни (физическое здоровье, психическое здоровье, социальные взаимоотношения, окружающая среда) и специализированному опроснику для больных АГ MINICHAL. Уровень липидов и калия сыворотки, а также глюкозы плазмы крови определяли стандартным биохимическим методом, уровень СРБ – высокочувствительным количественным иммунотурбидиметрическим методом («Хоффманн Ла Рош», Швейцария), концентрацию ФНО- α – методом иммуноферментного анализа («DRG», США), скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD.

При статистической обработке данных использовали программу SPSS 17.0RU.

Результаты

Терапия телмисартаном приводила к снижению систолического АД – САД (до лечения – $153,8 \pm 4,5$ мм рт.ст., на фоне лечения – $122,6 \pm 2,4$ мм рт.ст.; $p < 0,0001$) и диастолического АД – ДАД (до лечения – $94,0 \pm 2,5$ мм рт.ст., на фоне лечения – $78,8 \pm 2,0$ мм рт.ст.; $p < 0,001$; рис. 1). У большинства больных уровень АД был достигнут к 4-й неделе лечения, однако у 5 пациентов доза была увеличена до 80 мг/сут в связи с достижением нормального уровня АД (менее 140/80 мм рт.ст.; см. рис. 1).

Переносимость препарата была хорошей, больные не отмечали побочных эффектов и нежелательных явлений. Уровень калия сыворотки крови на фоне приема телмисартана не повышался (до терапии – $4,31 \pm 0,08$ ммоль/л, на фоне терапии – $4,35 \pm 0,08$ ммоль/л; $p > 0,05$). Также не изменялись концентрация креатинина (до лечения – $0,07 \pm 0,006$ ммоль/л, на фоне лечения – $0,07 \pm 0,003$ ммоль/л; $p > 0,05$) и скорость клубочковой фильтрации (до терапии – $80,21 \pm 3,13$ мл/мин, на фоне терапии – $81,61 \pm 3,93$ мл/мин; $p > 0,05$).

За 8 нед. исследования не отмечено значимого снижения массы тела и уменьшения степени выраженности АО, что, вероятнее всего, связано с небольшой длительностью самого исследования. На фоне терапии телмисартаном выявлено значимое улучшение показателей липидного спектра крови: достоверное снижение уровня общего холестерина (ОХС; до терапии – $5,9 \pm 0,3$ ммоль/л, на фоне терапии – $5,6 \pm 0,3$ ммоль/л; $p < 0,05$) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП; до терапии – $3,8 \pm 0,3$ ммоль/л, на фоне терапии – $3,4 \pm 0,2$ ммоль/л; $p < 0,03$). Значения ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) достоверно не изменились на фоне лечения телмисартаном, однако выявлена тенденция к их благоприятным изменениям (ХС ЛПВП: до терапии – $1,4 \pm 0,1$ ммоль/л, на фоне терапии – $1,5 \pm 0,1$ ммоль/л; $p > 0,05$; ТГ: до терапии – $1,8 \pm 0,3$ ммоль/л, на фоне терапии – $1,5 \pm 0,2$ ммоль/л; $p > 0,05$; рис. 2).

Для пациентов с АО и МС характерно повышение активности провоспалительных факторов, в связи с чем в нашем исследовании проведена оценка уровней таких факторов, характеризующих воспаление, как СРБ и ФНО-α. Выявлено достоверное снижение уровня СРБ (до лечения – $8,7 \pm 4,1$ мг/л, на фоне лечения – $4,9 \pm 2,0$ мг/л; $p < 0,05$; рис. 3).

Выявлена отчетливая тенденция к снижению концентрации ФНО-α, однако различия не достигли степени достоверности (до терапии – $102,8 \pm 42,6$ пг/мл, на фоне терапии – $55,7 \pm 23,9$ пг/мл; $p = 0,074$). При этом у 6 обследованных с исходно высокими значениями ФНО-α отмечено снижение этого показателя более чем в 2 раза, у остальных пациентов уровень ФНО-α достоверно не изменился. У всех больных, получавших телмисартан, оценивали КЖ. Исследуемая группа пациентов исходно характеризовалась сниженным уровнем КЖ, что можно объяснить следующими особенностями:

- 1) наличием морбидного физического состояния (АГ и АО), а также симптомов, связанных с ним (нарушение сна, слабость, усталость в течение дня, головная боль);
- 2) наличием психологических особенностей (ощущение дискомфорта, частых эпизодов стрессовых ситуаций, трудностей концентрации внимания, недостаточной самооценки, негативных переживаний);
- 3) отсутствием достаточной социальной независимости, снижением работоспособности;
- 4) негативно воспринимаемой некоторыми пациентами зависимостью от лекарственных препаратов, необходимостью пересмотра пищевых привычек;
- 5) неудовлетворенностью в сфере взаимодействия с окружающими, а также некоторыми

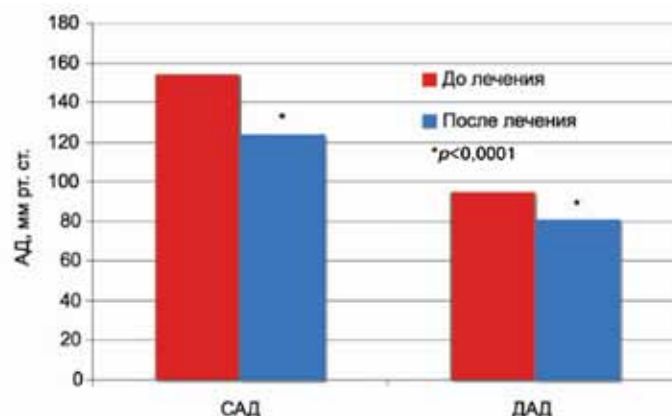


Рис. 1. Динамика АД на фоне терапии телмисартаном.

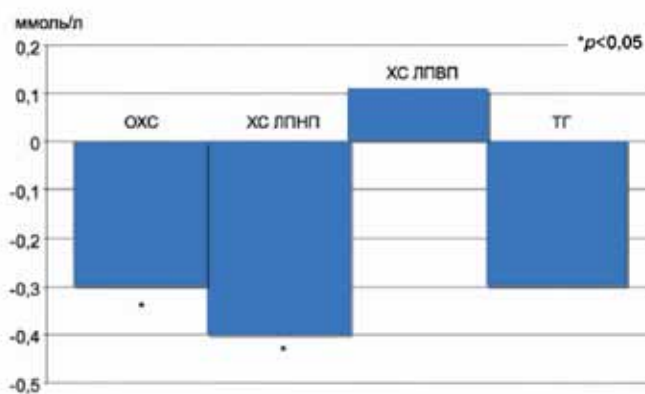


Рис. 2. Изменения липидного профиля на фоне лечения телмисартаном.

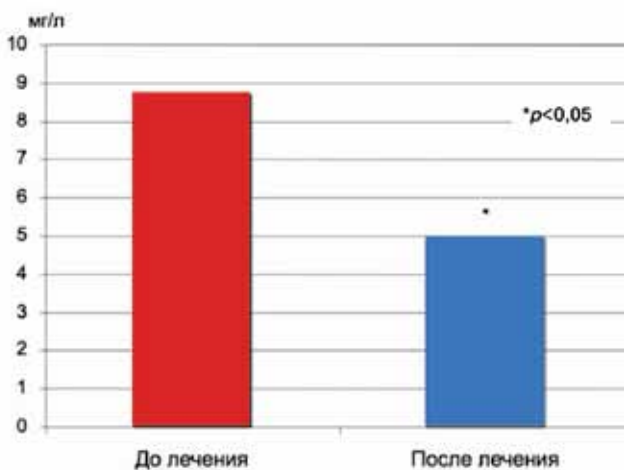


Рис. 3. Уровень СРБ на фоне лечения телмисартаном.

асpekтами бытового и социального благополучия.

За относительно непродолжительный период наблюдения обнаружено, что все больные, получавшие телмисартан, отметили позитивные изменения КЖ в виде улучшения общего самочувствия, нормализации сна, снижения частоты возникновения головной боли, уменьшения слабости и утомляемости (по данным опросника MINICHAL; $p < 0,05$). Выявлены отрицательные корреляционные связи между уровнем АД и КЖ в сфере физического здоровья ($r = -0,598$; $p = 0,024$), между АД и

КЖ – в сфере социальных взаимоотношений ($r=-0,624$; $p=0,017$). Полученные данные указывают на значительное улучшение физического и психического здоровья пациентов на фоне снижения АД. Таким образом, повышение КЖ больных на фоне терапии телмисартаном способствовало увеличению приверженности пациентов данной антигипертензивной терапии, что в свою очередь имеет большое значение для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с гипертонической болезнью.

Обсуждение

АГ является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. В разных исследованиях установлено, что высокое АД оказывает наибольшее влияние на смертность среди всех других факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии [25]. Это связано как с высокой распространенностью АГ, так и с поражением органов-мишеней.

Кроме того, в мире увеличивается число пациентов, у которых АГ сочетается с АО. Ожирение также является актуальной медицинской и социальной проблемой. Его распространенность приобрела характер эпидемии во многих странах мира, в том числе и в странах Европы [10]. По последним оценкам ВОЗ, более 1 млрд. человек на планете имеют избыточную массу тела, при этом количество больных АО в настоящее время прогрессивно увеличивается.

АО и АГ являются основными компонентами МС [19]. Проблема МС напрямую связана с риском возникновения сердечно-сосудистой патологии. Таким образом, приоритетными направлениями лечения МС и первичной профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности являются как немедикаментозные (уменьшение массы тела, повышение физической активности), так и медикаментозные методы лечения (коррекция нарушений липидного и углеводного обмена, повышен-

ного АД). При этом снижение АД ниже целевого уровня является ключевым звеном медикаментозного воздействия.

В настоящее время появилось достаточно данных, указывающих на высокую эффективность и безопасность применения АРА [15]. Гипотензивный эффект этих препаратов реализуется через воздействие на АТ II, который является мощным вазоконстриктором, стимулирует секрецию ренина и альдостерона, вызывает сужение эфферентных артериол, повышает активность симпатической нервной системы.

Высокая эффективность АРА у пациентов с МС доказана для телмисартана – селективного АРА [5, 32]. Установлено, что телмисартан, наряду с гипотензивным действием, оказывает положительное влияние на обмен липидов и углеводов, а также предотвращает развитие диабетической нефропатии [6, 41].

Преимуществом этого препарата также является длительный период полувыведения (24 ч), позволяющий контролировать АД в течение суток, особенно в ранние утренние часы, что уменьшает риск развития инсульта. Так, по данным В. Dahlöf, наибольшая частота развития инсультов наблюдается в период с 6.00 до 12.00, при этом у больных с утренним повышением САД более чем на 55 мм рт.ст. риск инсульта в 2,7 раза выше [13]. Кроме того, утреннее повышение АД увеличивает риск развития гипертрофии левого желудочка [33].

В нашем исследовании уже в течение первых двух недель наблюдалось снижение АД, а к 4-й неделе у большинства пациентов отмечено достижение целевого уровня АД (менее 130/80 мм рт.ст.), что совпадает с данными других авторов. Так, В.Б. Мычка и соавт. отметили достижение целевого уровня АД (менее 130/80 мм рт.ст.) у 80% больных на фоне терапии телмисартаном [5].

Интересным является наличие у телмисартана дополнительных,

плейотропных эффектов, приводящих к нормализации липидного и углеводного обмена, а также к уменьшению активности факторов воспаления.

В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что АРА могут влиять на PPAR-рецепторы. При этом телмисартан проявляет максимальную активность по отношению к PPAR-рецепторам по сравнению с другими препаратами этой группы [41].

PPAR-рецепторы делятся на 3 типа, представленные в разных органах и тканях. Наибольшее влияние телмисартан оказывает на PPAR-g-рецепторы, играющие одну из ведущих ролей в дифференцировке жировой ткани и ее функционировании. PPAR-g участвуют также в регуляции метаболизма глюкозы посредством улучшения чувствительности периферических тканей к инсулину [36]. Рассматривается несколько возможных механизмов влияния телмисартана на активность PPAR-g-рецепторов:

- воздействие на конформационные изменения или фосфорилирование рецептора;
- воздействие на активность коактиваторов и косупрессоров, модулирующих транскрипционную активность PPAR-g;
- влияние на эндогенные лиганды PPAR-g.

В исследованиях Т. Kurtz [21], S. Benson и соавт. [8] установлено, что среди препаратов группы АРА телмисартан способен активировать PPAR-g в более низких дозах по сравнению с ирбесартаном и лозартаном (менее 5 мкмоль/л). Авторы объясняют данное явление разной липофильностью препаратов. Наибольшая липофильность присуща телмисартану.

Кроме того, N. Kobayashi и соавт. установили связь кардиопротективного эффекта телмисартана с улучшением эндотелиальной функции, что опосредуется влиянием препарата на PPAR-g-зависимый путь выработки эндо-

телиальной синтазы оксида азота, уменьшением процессов оксидативного стресса [20].

Таким образом, оказывая влияние на рецепторы PPAR-g, телмисартан снижает инсулинорезистентность и положительно воздействует на липидный профиль. В исследовании В.Б. Мычки и соавт. показано, что терапия телмисартаном у пациентов с МС и АГ приводила к снижению уровней ОХС, ХС ЛПНП и повышению уровня ХС ЛПВП [5].

В нашей работе лечение телмисартаном также приводило к отчетливому снижению уровней ОХС и ХС ЛПНП. Была выявлена тенденция к повышению концентрации ХС ЛПВП и снижению уровня ТГ, однако эти различия были статистически недостоверными. Данный факт можно объяснить сравнительно небольшой длительностью данного исследования (8 нед.) и небольшой выборкой больных. Полученные данные подтверждают опыт предыдущих исследований о положительном влиянии телмисартана на липидный профиль у пациентов с АГ и АО.

Другим эффектом телмисартана, опосредуемым через активацию PPAR-g-рецепторов, является влияние на факторы воспаления, которые также играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и АО [23, 37].

В многочисленных исследованиях установлено, что СРБ является одним из ведущих факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с МС [9, 11, 14]. Повышение уровня СРБ выявлено у больных АГ при отсутствии каких-либо осложнений [23]. Авторы показали, что СРБ и провоспалительные цитокины инициируют процессы воспаления в сосудистой стенке, что приводит к повреждению эндотелия и в дальнейшем ведет к повышению АД и развитию атеросклероза. Другие исследователи установили, что повышение концентрации СРБ в первые 24 ч. ишемического инсульта является предиктором риска повторных фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий [25]. Таким образом, снижение уровня

СРБ вносит значимый вклад в профилактику сердечно-сосудистого риска у больных с осложненным и неосложненным МС. По данным проведенного нами исследования, у пациентов, принимавших телмисартан в течение 8 нед., установлено достоверное снижение уровня высокочувствительного СРБ. Наши данные согласуются с результатами работы Y. Miura и соавт., в которой показано снижение уровня СРБ при применении телмисартана [25]. Уровень СРБ также имел тенденцию к снижению при лечении телмисартаном пациентов с АГ и ожирением в течении 24 нед. в исследовании D. Chujo и соавт. [12]. С учетом вклада факторов воспаления в механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ в нашем исследовании проведена оценка уровня ФНО-а до и на фоне 8-недельной терапии телмисартаном. Установлено, что ФНО-а, так же, как и СРБ, у пациентов с неосложненной АГ повышен [23, 31]. В экспериментальных исследованиях, проведенных с участием здоровых молодых добровольцев, показано, что введение АТ II приводит к увеличению концентрации таких провоспалительных цитокинов, как ФНО-а и интерлейкин-6 [22]. Влияние на эти факторы также отмечено при использовании телмисартана у пациентов с АГ и АО [12]. В исследовании EUTOPIA (EUropean Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis) при оценке влияния АРА олмесартана на факторы воспаления установлено достоверное снижение СРБ, ФНО-а и интерлейкина-6 после 6 нед. монотерапии данным препаратом [16]. Нами выявлена тенденция к снижению ФНО-а на фоне терапии телмисартаном ($p=0,074$). Отсутствие достоверного снижения ФНО-а, вероятно, связано с небольшой выборкой пациентов, большой вариабельностью значений ФНО-а и небольшой длительностью нашего исследования.

Эффективность антигипертензивного лечения зависит не только от гипотензивного и плеiotропных эффектов, но и от влияния данной

терапии на КЖ. Терапия АРА зарекомендовала себя не только как эффективно снижающая АД, но и как улучшающая КЖ [26].

Существует ряд работ, в которых показано положительное влияние препарата в эмоциональной сфере и в сфере психического здоровья. В частности, в рамках рандомизированного исследования с двумя параллельными группами среди больных со стабильной мягкой и умеренной АГ были изучены особенности воздействия стандартных доз телмисартана и эналаприла на показатели АД, психологические особенности (тест СМОЛ) и КЖ (методика QWBQ) [1]. Оба препарата улучшали КЖ: применение эналаприла влияло в большей степени на психологическую, а телмисартана – на психологическую и социальную составляющие КЖ.

В другой работе, основанной на опыте применения АРА в клинической практике, среди 2716 пациентов было изучено влияние телмисартана на КЖ [40]. КЖ улучшалось в эмоциональной сфере и в сфере физического здоровья, причем в большей степени КЖ повышалось у пациентов, имевших лучший контроль АД (менее 140/90 мм рт.ст.). В нашей работе мы также выявили улучшение КЖ в сферах физического здоровья и социальных взаимоотношений у пациентов с АГ и АО на фоне терапии телмисартаном.

Выводы

1. Телмисартан улучшает липидный профиль сыворотки крови у больных АГ и АО, что может предотвращать развитие атеросклероза у пациентов этой категории.
2. Телмисартан снижает уровень маркеров воспаления.
3. Терапия телмисартаном приводит к улучшению КЖ больных АГ и АО, что способствует повышению приверженности больных лечению.
4. Телмисартан, наряду со снижением уровня АД, обладает благоприятными плеiotропными эффектами и является одним из препаратов выбора для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и АО. ■

Прогресс в клинической электрокардиологии: новые биомаркеры, информационные технологии и средства измерения



Чайковский И.А.

Международный научно-учебный центр информационных технологий и систем НАНУ ИМОНУ, Германия

Электрокардиография, несомненно, является самым старым методом функциональной диагностики в кардиологии. Изобретателем электрокардиографии обычно называют голландского физиолога Виллема Эйнтховена (Willem Einthoven). Менее известно, что первая электрокардиограмма была зарегистрирована не им, а британским врачом и физиологом Августом Валером (Augustus Waller) еще в 1887 году. Эйнтховен существенно усовершенствовал электрокардиограф и в 1893-м предложил сам термин – электрокардиография, а также современную номенклатуру зубцов и интервалов кардиограммы. В 1905 году начато серийное производство электрокардиографов (к слову, компанией, возглавляемой сыном Чарльза Дарвина).

Несмотря на столь почтенный возраст, электрокардиография по-прежнему остается наиболее распространенным, доступным и дешевым методом объективного обследования сердца. Однако чувствительность и специфичность обычного электрокардиографического обследования недостаточно высоки. Так, например, убедительно показано, что ЭКГ покоя, оцениваемая по общепринятым критериям, остается нормальной приблизительно у 50% больных с хронической ишемической болезнью сердца, в том числе во время эпизодов дискомфорта в грудной клетке. Современные компьютерные технологии регистрации и анализа ЭКГ позволяют существенно увеличить ценность электрокардиографического обследования, то есть выявлять патологические изменения на ран-

них стадиях, тогда когда рутинная электрокардиограмма неинформативна. При этом высокой точности удастся добиться при исследованиях в состоянии покоя, то есть наиболее комфортным и безопасным для больного и экономным с точки зрения трудозатрат медицинского персонала способом. Настоящая статья имеет целью дать краткий обзор современных методов оценки электрической активности сердца в состоянии покоя по данным наружной электрокардиограммы в 12 или более отведениях, а также в 3 ортогональных отведениях, реконструированных из 12 общепринятых.

Эти методы еще иногда называются электрокардиографией третьего и четвертого поколений. Их, по нашему мнению, можно разделить на 2 группы. Первую группу составляют подходы, основанные на усо-

вершенствованном анализе данных, новых более информативных критериях и биомаркерах, регистрация же электрокардиограммы происходит как обычно. Вторая группа методов включает в себя и технические средства регистрации сигнала, позволяющие измерить такие аспекты электрической деятельности сердца, которые остаются недоступными при обычном электрокардиографическом обследовании.

Все эти методы имеют общий патофизиологический базис. Все они направлены на оценку электрической однородности миокарда разными средствами. При этом чем более неоднороден миокард с электрической точки зрения, тем более вероятно серьезное сердечно-сосудистое событие.

Самым старым и известным из методов первой группы являет-

ся так называемая «сигнал-усредненная электрокардиограмма». В целом, с точки зрения семантики, «сигнал-усредненной электрокардиограммой» является электрокардиограмма, которая получена путем усреднения нескольких электрокардиографических комплексов с целью улучшения качества сигнала. Процедура усреднения применяется в большинстве современных методов анализа электрокардиограммы, однако в научной литературе, как отечественной, так и англоязычной, к сожалению, укоренилось узкое значение термина «сигнал-усредненная электрокардиограмма» (синоним – ЭКГ высокого разрешения). Так обычно называют анализ поздних потенциалов, то есть временное и спектральное исследование низкоамплитудных и высокочастотных сигналов в конечной части комплекса QRS и начальной части сегмента ST. Этот метод используется довольно широко, имеются документы консенсусов различных кардиологических обществ (например, Американского кардиологического колледжа). Считается доказанной ценность анализа поздних потенциалов для определения риска возникновения желудочковой тахикардии у больных, перенесших инфаркт миокарда. Менее сильные, но все же убедительные доказательства позволяют считать этот метод полезным также для определения риска возникновения желудочковой тахикардии у больных с некоронарогенной кардиомиопатией. Однако можно сказать, что в последнее время этот метод начинает вытесняться более новыми и современными методами анализа электрокардиограммы, которые хотя и не испытаны так же широко, как анализ поздних потенциалов, но являются более многообещающими с точки зрения предсказующей ценности.

Наиболее интересным и электрофизиологически обоснованным нам представляется анализ морфологии (формы) зубца Т электрокардиограммы. Математически этот метод представляет собой разложение электрокардиосигнала по значениям в особых (сингулярных) точках

с анализом главных компонент. В рамках этого метода высчитывается так называемый коэффициент сложности зубца Т. Этот коэффициент показывает, в какой степени форма зубца Т исследуемой электрокардиограммы может быть описана простой дипольной моделью источника электрокардиосигнала и, соответственно, каков вклад более сложных источников. Чем выше этот коэффициент, тем более неоднороден миокард в электрическом отношении. Такой анализ морфологии зубца Т показал себя хорошим предиктором риска сердечно-сосудистых событий в общей популяции, как среди молодых спортсменов, так и у больных, перенесших инфаркт миокарда. Существуют и более простые показатели, описывающие форму зубца Т электрокардиограммы, например, показатель симметрии, отражающий соотношение крутизны восходящего и нисходящего колена зубца Т. Этот простой показатель во многих исследованиях, в том числе и в наших собственных, оказался весьма чувствительным.

Еще одним перспективным подходом является так называемый высокочастотный анализ комплекса QRS. Он заключается в вычислении мощности сигнала в полосе 150-250 Hz в центральной части комплекса QRS кардиограммы. Показано, что снижение этого показателя является хорошим предиктором ишемии миокарда, как при остром коронарном синдроме, так и при хронической, в том числе бессимптомной ишемии.

Нельзя не упомянуть простой и понятный подход, основанный на вычислении пространственного угла между вершинами комплекса QRS и зубца Т электрокардиограммы. Этот показатель, по сути, представляет собой усовершенствованный желудочковый градиент Вильсона (Wilson), известный с 1934 года. В последние годы проведены довольно масштабные исследования, показавшие, что этот простой показатель является сильным предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности в общей популяции и особенно среди женщин.

Наконец, в отдельную подгруппу следует выделить методы, основанные не на анализе усредненных электрокардиосигналов, а, наоборот, variability отдельных кардиокомплексов за определенный промежуток времени. Следует отличать эти методы от анализа variability ритма сердца, когда анализируются не параметры собственно кардиоцикла, а только лишь интервалы R-R.

Методов, оценивающих variability тех или иных элементов кардиосигнала от комплекса к комплексу немало. Это и анализ variability амплитуды зубца Т на микровольтном уровне, и преобразование электрокардиосигнала в фазовое пространство, и некоторые другие показатели. Самым распространенным из них является анализ продолжительности variability интервала QT (QTV). Этот показатель также используется для оценки риска опасных для жизни желудочковых аритмий у больных с диагностированными заболеваниями сердца.

Приведенный обзор далеко не полон. Имеются и другие современные методы анализа электрокардиограммы, авторы которых настаивают на их высокой эффективности. Во всем этом многообразии врач-клиницист легко может «утонуть». Поэтому должно максимально приветствоваться создание информационных технологий, которые бы обобщали полученные данные с помощью нескольких современных компьютеризированных методов анализа электрокардиограммы и предоставляли бы врачу интегральный коэффициент, показывающий вероятность того или иного заболевания сердца или сердечно-сосудистого события. В этом отношении вызывают уважение результаты, достигнутые лабораторией функциональной диагностики Национальной аэрокосмической администрации (NASA) США в Хьюстоне. Думаем попытки создания таких интегральных показателей будут продолжены.

Представителем второй группы методов является магнитокардиография – метод регистрации и

анализа магнитной компоненты электромагнитного поля, генерируемого источниками электрической активности в сердце. Формально магнитокардиография не является разделом электрокардиографии, поскольку регистрирует не разность потенциалов на поверхности тела, а индукцию магнитного поля над ним, однако электро- и магнитокардиографические сигналы порождены одними и теми же источниками, имеют похожую форму и одинаковую номенклатуру – PQRS, поэтому мы считаем целесообразным кратко представить этот метод в рамках настоящей статьи. Магнитокардиография регистрируется бесконтактно, над поверхностью тела, с помощью сверхчувствительного датчика – СКВИДа, работа которого основана на эффекте сверхпроводимости. Кроме исключительной чувствительности датчика, магнитокардиография имеет и другие преимущества. Это значительно меньше, по сравнению с электрокардиографией, искажение сигнала в точке измерения под влиянием многослойной проводящей среды, окружающей сердце, чувствительность к так называемым вихревым (круговым токам), которые никак не отражаются на ЭКГ. Методы

анализа магнитокардиограммы многообразны и по степени сложности могут быть разделены на несколько уровней. Начальные уровни анализа аналогичны подобному же анализу электрокардиограммы. Однако наилучшим образом достоинства магнитокардиографии проявляются, если применить методы картирования и решения обратной задачи электродинамики, то есть реконструировать источники, порождающие магнитное поле. Таким образом, врачу для анализа предоставляются карты распределения плотности тока в тот или иной момент кардицикла. Нами разработаны принципы анализа этих карт, которые заключаются в оценке степени их однородности. Эта степень отражает степень электрической однородности миокарда. Имеются количественные критерии, позволяющие точно классифицировать магнитокардиографические карты. В многочисленных исследованиях, в том числе и в наших собственных, продемонстрирована достаточно высокая чувствительность магнитокардиографии к ишемии миокарда, включая больных с нормальной электрокардиограммой (рис.1), хорошая точность в определении риска желудочковых и предсердных

нарушений ритма. Магнитокардиографический метод требует больших финансовых и трудовых затрат, нежели электрокардиография, однако фундаментальные достоинства этого метода делают его дальнейшее развитие и совершенствование, несомненно, целесообразным. В Национальном научном центре «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» уже продолжительное время функционирует магнитокардиографическая лаборатория.

Развитие компьютерной техники и информационных технологий вдохнуло новую жизнь в электрокардиографию. Легко регистрируемый и переводящийся в цифровую форму электрокардиографический сигнал словно «провоцирует» врачей и математиков на сотрудничество под девизом Галилео Галилея: «Измерить все, что поддается измерению, сделать измеряемым все, что не поддается измерению». Результатом такого сотрудничества стало создание новых эффективных методов электрокардиографической диагностики, которые со временем найдут место в каждой клинике и врачебном офисе и, возможно, заменят традиционную электрокардиографию. ■

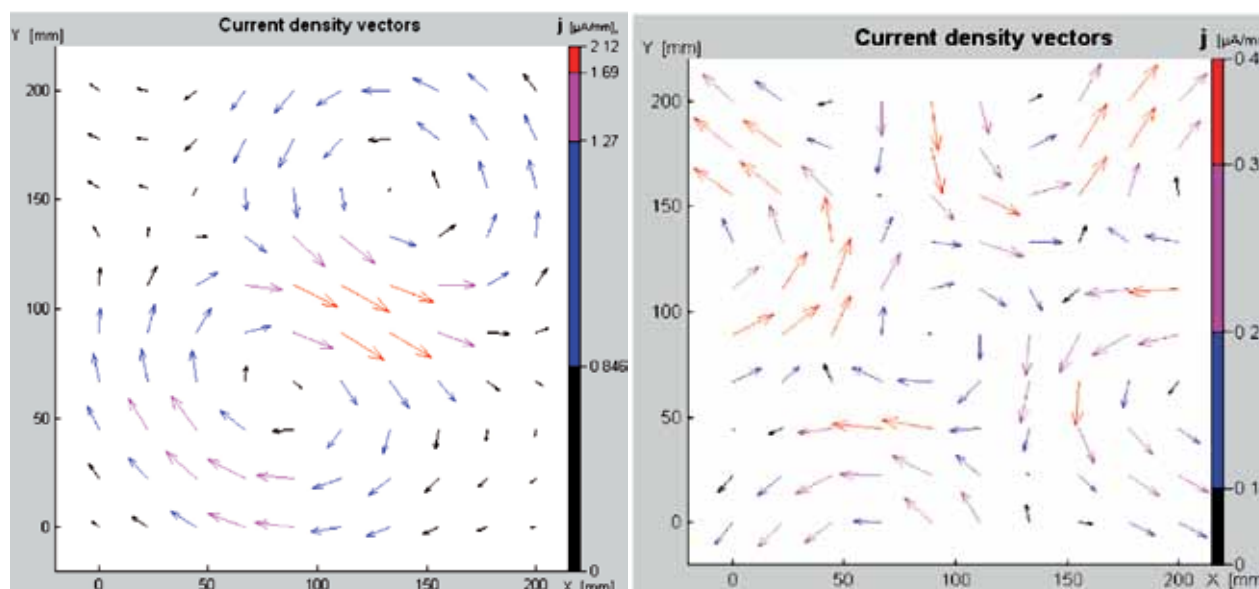


Рис. 1. Магнитокардиографические карты распределения плотности тока на протяжении реполяризации желудочков.

Слева – карта здорового волонтера (однородная).

Справа – карта больного ИБС (двухсосудистое поражение) но неинформативными ЭКГ покоя и стресс – ЭКГ.

Диагностика и лечение фибрилляции предсердий

Рекомендации ВНОК и ВНОА, 2011 г.



Всероссийское научное
общество кардиологов



Всероссийское научное общество
специалистов по клинической
электрофизиологии, аритмологии
и кардиостимуляции



Председатель: проф. **Сулимов В.А.** (г. Москва).

Члены рабочей группы: проф. Голицын С.П. (г. Москва), проф. Панченко Е.П. (г. Москва),
проф. Попов С.В. (г. Томск), член-корр. РАМН, проф. Ревшвили А.Ш. (г. Москва),
проф. Шубик Ю.В. (г. Санкт-Петербург).

Рекомендации разработаны экспертами Всероссийского научного общества кардиологов в сотрудничестве с Всероссийским научным обществом специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции.

Организация работы по созданию рекомендаций осуществлена Национальным фондом поддержки кардиологии «КАРДИОФОРУМ» (www.kardioforum.ru, info@kardioforum.ru)

Рекомендации разработаны при научном гранте компаний:

SANOFI-AVENTIS

BOEHRINGER-INGELHEIM

NYCOMED

Мерцательная аритмия – наиболее распространенное нарушение 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. ФП увеличивает риск инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого пятого инсульта. Ишемический инсульт у больных с ФП часто заканчивается смертью и по сравнению с инсультом другой природы приводит к наиболее выраженной инвалидизации и чаще рецидивирует. Соответственно, риск смерти у больных инсультом, связанным с ФП, в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза.

Диагностика, естественное течение и лечение

ФП – нарушение ритма сердца, которое имеет следующие особенности:

(1) Абсолютно нерегулярные интервалы RR (поэтому ФП иногда называют «абсолютной» аритмией), т.е. нет периодических повторений продолжительности интервалов RR.

(2) Отсутствие отчетливых зубцов Р на ЭКГ. В отдельных отведениях, чаще всего в отведении V_1 , иногда определяется некоторая регулярная электрическая активность предсердий.

(3) Длительность предсердного цикла (если определяется), т.е. интервал между двумя возбуждениями предсердий, обычно изменчивая и составляет <200 мс (>300 в минуту).

Дифференциальный диагноз

Для дифференциальной диагностики широко распространенной ФП от других сравнительно редких наджелудочковых аритмий с нерегулярными интервалами RR обычно необходимо зарегистрировать ЭКГ во время аритмии. Любой эпизод предполагаемой ФП следует зафиксировать на ЭКГ в 12 отведениях, длительность и качество которой должны быть достаточными для оценки предсердной активности.

Выявление фибрилляции предсердий

При нерегулярном пульсе следует всегда подозревать ФП, однако для подтверждения диагноза необходимо зарегистрировать ЭКГ. Любую аритмию, имеющую характерные для ФП признаки и сохраняющуюся достаточно долго, чтобы зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях, или продолжающуюся, по крайней мере, 30 с на участке записи ЭКГ, следует расценивать как ФП [8,37]. Первым проявлением ФП могут быть ишемический инсульт или ТИА.

Естественное течение фибрилляции предсердий

ФП начинается с коротких и редких эпизодов, ко-

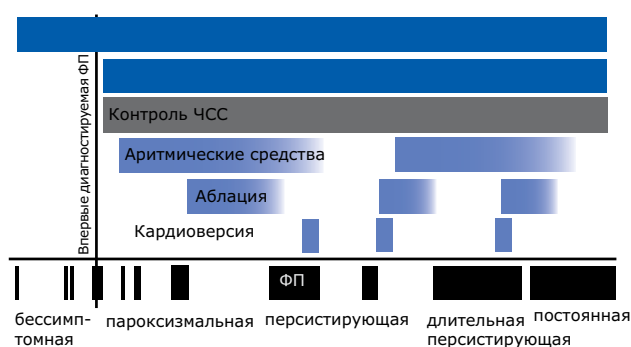


Рис. 1. Естественное течение фибрилляции предсердий.

Примечания. Черные прямоугольники представляют характерную последовательность периодов ФП и синусового ритма, иллюстрируя прогрессирование ФП от «немой» и недиагностированной к пароксизмальной и хронической формам, которые иногда дают различную клиническую симптоматику. Верхние прямоугольники указывают возможные подходы к лечению. Синим цветом выделены вмешательства, которые обладают доказанной эффективностью в профилактике «твердых конечных точек», таких как инсульт или острая сердечная недостаточность. Голубым цветом – методы лечения, которые в настоящее время используются для уменьшения симптомов, но могут в будущем вносить вклад в профилактику осложнений ФП. Контроль ЧСС имеет значение для уменьшения симптомов аритмии и может благоприятно повлиять на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

которые постепенно становятся более длительными и частыми. Со временем (через годы) у многих больных возникают стойкие формы ФП (рис. 1 и 2).

ЭКГ методы диагностики и мониторингирования фибрилляции предсердий

Больные с предполагаемым, но неустановленным диагнозом ФП. У больных с подозрением на ФП в первую очередь следует зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях. Клинические симптомы, такие как сердцебиение и одышка, являются основанием для мониторингирования ЭКГ с целью диагностики ФП или соотношения симптомов с характером сердечного ритма.

Больные с установленным диагнозом ФП. Если предполагаются аритмия или аритмогенные эффекты лекарственных средств, следует рассмотреть целесообразность мониторингирования ЭКГ с помощью холтеровского метода или внешних регистраторов, предназначенных для записи нарушений ритма сердца. Если пациент получает терапию, направленную на контроль ритма или частоты сердечных сокращений, а симптомы аритмии отсутствуют, то целесообразно регулярно регистрировать ЭКГ в 12 отведениях.

Методы непостоянного контроля электрической активности сердца включают стандартную ЭКГ, которую проводят в плановом порядке или при появлении симптомов, холтеровское мониторингирование ЭКГ (от 24 ч до 7 дней), передачу ЭКГ по телефону, внешние записывающие устройства, которые активируются больным

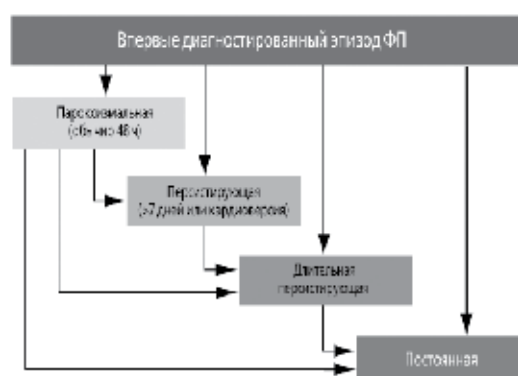


Рис. 2. Различные типы фибрилляции предсердий.

Примечания. Аритмия имеет тенденцию к прогрессированию от пароксизмальной (проходит самостоятельно, обычно в течение 48 ч) до персистирующей (самостоятельно не проходит, требуется кардиоверсия), длительной персистирующей (сохраняется более 1 года) и в конечном итоге постоянной формы (когда больной и врач «смирятся» с сохраняющейся ФП). Впервые выявленная ФП может быть первым приступом аритмии, одним из повторных эпизодов или проявлением постоянной формы ФП.

или автоматически, а также петлевые регистраторы. Если ФП определяется на момент регистрации, для подтверждения диагноза достаточно стандартной ЭКГ.

Методы непрерывного мониторингирования ЭКГ. Имплантируемые устройства, регистрирующие электрическую активность предсердий, такие как двухкамерные водители ритма сердца и дефибрилляторы, позволяют выявлять ФП, особенно если критерием диагностики является аритмия длительностью ≥ 5 минут. Безэлектродные имплантируемые петлевые регистраторы позволяют непрерывно мониторировать ЭКГ в течение более чем 2 лет. Диагностика ФП производится автоматически на основании анализа интервалов RR.

Первоначальное ведение больных

Если предполагается наличие ФП или диагноз уже установлен, следует тщательно собрать медицинский анамнез (табл. 1). При лечении в острую фазу необходимо в первую очередь облегчить симптомы и оценить риск, связанный с ФП.

Целесообразно определить индекс EHRA (табл. 6), оценить риск инсульта и наличие заболеваний, predisposing к развитию ФП и возникновению ее осложнений. Недавно предложенный индекс EHRA [8] (табл. 2) – удобный метод оценки симптомов во время ФП.

У всех больных с ФП необходимо оценить риск инсульта. Большинству пациентов с острым эпизодом ФП будут нуждаться в антикоагулянтах за исключением случаев, когда риск тромбоэмболических осложнений низкий (отсутствуют факторы риска инсульта) и нет показаний к кардиоверсии (например, если ФП прекращается в течение 24-48 ч).

На следующем этапе необходимо установить причины ФП. Эхокардиография позволяет выявить поражение желудочков, клапанов и предсердий, а также редкие

ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ И НОВЫЕ РЕШЕНИЯ

Таблица 1. Вопросы, которые следует задавать больному с подозрением на наличие фибрилляции предсердий или уже установленным диагнозом

Каким является сердечный ритм при приступе аритмии – регулярным или нерегулярным?
Есть ли факторы, провоцируют развитие аритмии (такие как физические нагрузки, эмоциональное напряжение или прием алкоголя)?
Есть ли у Вас умеренные или выраженные симптомы при эпизодах аритмии (тяжесть симптомов можно оценить с помощью индекса EHRA [8], который сходен с индексом CCS-SAF [47])
Приступы возникают часто или редко? Они длительные или короткие?
Страдаете ли Вы другими заболеваниями, такими как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, заболевание периферических артерий, цереброваскулярная болезнь, инсульт, сахарный диабет или хроническое заболевание легких?
Злоупотребляете ли Вы алкоголем?
Нет ли у Вас родственников, страдавших ФП?

Примечания: CCS-SAF - Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation (Канадское сердечно-сосудистое общество – Тяжесть ФП); EHRA - European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма)

Таблица 2. Индекс для оценки симптомов, связанных с фибрилляцией предсердий (EHRA)

Класс EHRA	Проявления
I	«Симптомов нет»
II	«Легкие симптомы»; нормальная повседневная активность не нарушена
III	«Выраженные симптомы»; нормальная повседневная активность затруднена
IV	«Инвалидизирующие симптомы»; нормальная повседневная активность невозможна

Примечание: EHRA – European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма)

врожденные пороки сердца. Целесообразно определение функции щитовидной железы (обычно измеряют сывороточный уровень тиреотропного гормона), выполнение развернутого общего анализа крови, определение уровня креатинина в сыворотке крови и белка в моче, АД, а также признаков сахарного диабета. В отдельных случаях может быть оценена функция печени. Проба с нагрузкой обоснована у пациентов с признаками или факторами риска ишемической болезни сердца. При сохранении дисфункции ЛЖ

и/или наличии признаков ишемии миокарда больные являются кандидатами для выполнения коронарной ангиографии.

Цели лечения ФП – уменьшение симптомов и профилактика тяжелых осложнений заболевания. Этим целям следует добиваться параллельно, особенно при впервые выявленной ФП. Методы профилактики осложнений, связанных с ФП, включают в антитромботическую терапию, контроль частоты желудочковых сокращений и адекватное лечение сопутствующих за-

болеваний сердца. Эти методы лечения способны дать достаточный симптоматический эффект, однако в ряде случаев для уменьшения симптомов могут потребоваться меры по контролю ритма сердца – кардиоверсия, антиаритмическая терапия или абляция (рис. 3).

Антитромботическая терапия

Новые антикоагулянты. В настоящее время для профилактики инсульта у больных с ФП интенсивно изучаются новые пе-



Рис.3. Тактика ведения больных с фибрилляцией предсердий

Примечания:
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II;
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

роральные препараты – прямые ингибиторы тромбина, так называемые «гатраны» (дабигатрана этексилат, AZD0837) и ингибиторы фактора Ха, так называемые, «ксабаны» (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан, YM150).

К декабрю 2010 г. стали известны результаты трёх исследований с новыми антикоагулянтами. Исследование RE-LY [65] показало, что при неклапанной ФП у больных с факторами риска тромбоэмболических осложнений дабигатрана этексилат в дозе 110 мг два раза в сутки не уступает варфарину по эффективности в профилактике инсульта и системных (артериальных) тромбоэмболий и реже вызывает крупные кровотечения. Дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки оказался эффективнее варфарина при сопоставимой частоте крупных кровотечений. При этом применение обеих доз дабигатрана было сопряжено с более редким возникновением угрожающих жизни и внутричерепных кровотечений [65]. 20 сентября 2010 г. Американская администрация по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) одобрила применение дабигатрана у больных ФП для профилактики ишемического инсульта и системных тромбоэмболий и препарат был внесён в рекомендации Американской Коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по лечению больных с ФП [5].

По предварительным данным, ривароксабан в дозе 20 мг/сут у больных с неклапанной ФП и факторами риска тромбоэмболических осложнений в исследования ROCKET-AF оказался по меньшей мере сопоставим с варфарином по влиянию на риск инсульта или системных тромбоэмболий, также по частоте крупных кровотечений [66].

Исследование AVERROES, проводимое у больных с неклапанной ФП, факторами риска тромбоэмболических осложнений в сочетании с противопоказаниями к антагонистам витамина К или нежеланием принимать препараты этой группы, было прекращено досрочно из-за абсолютных преимуществ апиксана в дозе 5 мг два раза в сутки по

сравнению с ацетилсалициловой кислотой в дозе 81-324 мг/сут в профилактике инсульта или системных тромбоэмболий. Снижение ОР указанных событий в группе апиксана составило 55% (95%ДИ 0,32-0,62; $p<0,001$) при сопоставимой частоте крупных кровотечений [67].

Современные рекомендации по антитромботической терапии

Рекомендации по антитромботической терапии у больных с ФП должны основываться на наличии (или отсутствии) факторов риска инсульта и тромбоэмболий, а не на искусственном выделении групп высокого, среднего и низкого риска. Показания к проведению антитромботической терапии определяются не формой ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная), а зависят от наличия, характера и числа факторов риска тромбоэмболических осложнений, который оценивается по шкалам CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc.

Шкалу CHADS₂ следует использовать для первоначальной оценки риска инсульта; эта схема особенно удобна для врачей общей практики, терапевтов и неспециалистов. Если сумма баллов по шкале CHADS₂ равна, по меньшей мере двум, то, при отсутствии противопоказаний, рекомендуется длительная терапия пероральными антикоагулянтами (например,

антагонисты витамина К с целевым диапазоном МНО 2,0-3,0). У больных с суммой баллов по шкале CHADS₂ 0-1 рекомендуется более детально оценить риск инсульта, используя шкалу CHA₂DS₂-VASc (рис. 4) [57].

Контроль частоты сердечных сокращений и ритма сердца.

Целями неотложной помощи больным с ФП являются профилактика тромбоэмболических осложнений и улучшение функции сердца. Решение о неотложном восстановлении синусового ритма (у больных с выраженными нарушениями гемодинамики) или о быстром снижении частоты желудочкового ритма (у большинства остальных пациентов) зависит от тяжести симптомов ФП.

Контроль частоты сердечных сокращений при оказании неотложной помощи.

Высокая частота и нерегулярность ритма желудочков могут быть причиной симптомов и тяжелых нарушений гемодинамики у пациентов с ФП. Больные с тахисистолой желудочков нуждаются в быстром снижении ЧСС. Если состояние пациента достаточно стабильно, возможно пероральное применение бета-адреноблокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция. У больных с тяжелыми симптомами внутривенное введение верапамила или метопролола позволяет добиться быстрого утнетения проведения через атриовентрикулярный узел. В острой ситуации целевая частота же-

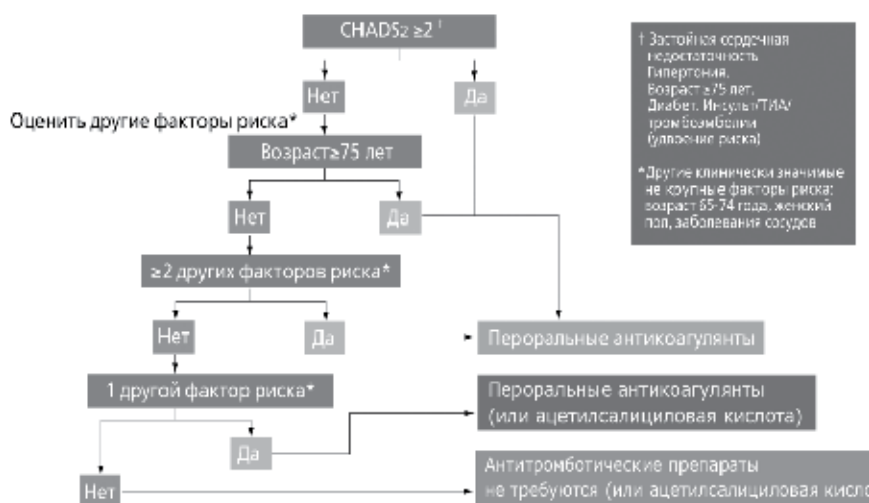


Рис. 4. Алгоритм выбора антитромботических препаратов для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий

лудочкового ритма обычно должна составлять 80-100 в минуту. У отдельных больных с этой же целью может применяться амиодарон, особенно в случаях со значительным снижением функции ЛЖ. При ФП, протекающей с низкой частотой ритма желудочков, положительный результат может быть достигнут при внутривенном введении атропина (0,5-2 мг), но многим больным с симптомами брадикардии может потребоваться экстренное восстановление синусового ритма или временная электрокардиостимуляция с введением электрода в правый желудочек.

Медикаментозная кардиоверсия

Во многих случаях синусовый ритм восстанавливается спонтанно в течение первых нескольких часов или дней. При наличии тяжелых проявлений заболевания, сохранении симптомов, несмотря на адекватный контроль ЧСС, а также в случаях, когда планируется дальнейшая антиаритмическая терапия с целью сохранения синусового ритма, может быть проведена медикаментозная кардиоверсия путем введения антиаритмических средств в виде болюса.

Кардиоверсия с помощью пероральных антиаритмических средств (как повторяющийся способ самопомощи пациентов по принципу «таблетка в кармане») [78] возможна лишь у отдельных амбулаторных больных, если безопасность подобного способа устранения аритмии была установлена ранее в условиях стационара. Эффективность использования большинства антиаритмических препаратов для лекарственной кардиоверсии доказана у больных с недавно развившейся ФП, продолжительностью менее 48 часов. Исключение составляет отечественный препарат III класса нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (Нибентан®), способный восстанавливать синусовый ритм у больных с персистирующей ФП продолжительностью несколько месяцев и даже более 1 года.

«Таблетка в кармане» В течение 3 часов после перорального приема пропафенона в условиях стационара

ритм удавалось восстановить у 55 из 119 больных (45%), а после приема плацебо – у 22 из 121 пациента (18%). В небольших исследованиях пропафенон и флекаинид демонстрировали сходную эффективность. Этот подход может использоваться у отдельных больных с нечастыми рецидивами ФП (от 1 раз в месяц до 1 раза в год).

Электрическая кардиоверсия (ЭКВ) – эффективный метод восстановления синусового ритма у больных с ФП. Успех ЭКВ заключается в прекращении ФП, что подтверждается наличием по крайней мере двух последовательных зубцов Р после нанесения электрического разряда. Имеющиеся данные указывают на преимущества наружных дефибрилляторов с двухфазным (биполярным) импульсом разряда, требующим для достижения эффекта меньшего количества энергии по сравнению с монофазным (монополярным) импульсом. Исследованиями показан существенно более высокий успех ЭКВ после первого разряда, если используется биполярный импульс.

Длительная терапия

Выделяют 5 основных целей лечения больных с ФП:

- (1) Профилактика тромбоэмболических осложнений.
- (2) Облегчение симптомов.
- (3) Оптимальное лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.
- (4) Контроль ЧСС.
- (5) Коррекция нарушения ритма.

Контроль ритма сердца или частоты сердечных сокращений

На первом этапе больным с ФП следует всегда назначать антитромботические препараты и средства, урежающие желудочковый ритм. Если конечной целью лечения является восстановление и удержание синусового ритма, целесообразно продолжать прием средств, урежающих желудочковый ритм, за исключением случаев, когда у больного постоянно сохраняется синусовый ритм.

Длительный контроль частоты желудочкового ритма

Нерегулярный ритм и высокая ЧСС у больных с ФП могут вызвать

сердцебиение, одышку, утомляемость и головокружение. Адекватный контроль частоты желудочкового ритма позволяет уменьшить симптомы и улучшить гемодинамику за счет увеличения времени наполнения желудочков и профилактики тахикардической кардиомиопатии.

Критерием менее строгого контроля частоты желудочкового ритма была ЧСС в покое <110 в минуту, а более жесткого контроля – ЧСС в покое <80 в минуту и ее адекватное увеличение при умеренной физической нагрузке [122].

Медикаментозный контроль частоты желудочкового ритма

Для урежения желудочкового ритма обычно применяют бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция и сердечные гликозиды. Дронедарон также эффективно снижает ЧСС при рецидивах ФП. При неэффективности других лекарственных средств в некоторых случаях можно применять амиодарон. У пациентов с сердечной недостаточностью обоснована терапия бета-адреноблокатором и сердечным гликозидом.

Длительный контроль ритма сердца. Основные принципы применения лекарственных средств для удержания синусового ритма при ФП:

- (1) Основанием для антиаритмической терапии является уменьшение симптомов ФП.
- (2) Эффективность антиаритмических средств, которые используют для контроля синусового ритма, небольшая.
- (3) Эффективная антиаритмическая терапия обычно приводит к урежению, а не к полному прекращению рецидивов ФП.
- (4) Если один антиаритмический препарат оказывается неэффективным, клинически приемлемый ответ может быть достигнут при помощи другого препарата.
- (5) Часто отмечаются аритмогенные или экстракардиальные побочные эффекты препаратов.
- (6) Выбор антиаритмического препарата должен в первую очередь определяться безопасностью, а не эффективностью.

Выбор антиаритмических препаратов. Антиаритмическую тера-

пию у больных с рецидивирующей ФП предпочтительно начинать с более безопасных (хотя возможно и менее эффективных) препаратов. В последующем при необходимости можно перейти на терапию более эффективными и менее безопасными антиаритмическими средствами. Пациентам, не страдающим серьезным сердечно-сосудистым заболеванием, можно назначать практически любые антиаритмические препараты, которые зарегистрированы для лечения ФП.

У большинства пациентов с ФП на начальном этапе лечения применяют бета-адреноблокаторы для контроля ЧСС. Амiodарон целесообразно использовать при неэффективности других антиаритмических препаратов или наличии серьезного органического заболевания сердца.

Больные с изолированной ФП. Если заболевание сердца отсутствует или легко выражено, профилактику рецидивов ФП логично начинать с бета-адреноблокаторов, особенно когда аритмия четко связана с психическим или физическим напряжением (адренергическая ФП). Поскольку бета-адреноблокаторы менее эффективны у многих других больных с изолированной ФП, им обычно назначают флекаинид, пропафенон, лапаконитина гидробромид (Аллапинин®), диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этацин®), соталол или дронедазон.

Дизопирамид, обладающий выраженной антихолинергической активностью, может применяться при ФП, опосредованной повышенной активностью ФП или трепетанием предсердий в сочетании с сердечно-сосудистыми факторами риска, которым назначали дронедазон в дозе 400 мг два раза в день или плацебо.

Больные с гипертрофией левого желудочка. У больных с гипертрофией ЛЖ соталол чаще оказывает аритмогенное действие. Могут быть использованы флекаинид и пропафенон, однако существуют опасения относительно их аритмогенного действия, особенно у пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ (толщина стенки ЛЖ $\geq 1,4$ см в соответствии с предыдущими рекомендациями) и

сопутствующей ишемической болезнью сердца. Поскольку безопасность и хорошая переносимость дронедазона были установлены в крупном исследовании, включавшем больных с гипертонией и возможной гипертрофией ЛЖ, этот препарат можно использовать у подобных пациентов, однако более определенные данные отсутствуют. Целесообразность применения амиодарона следует рассматривать, когда рецидивы ФП продолжают оказывать негативное влияние на качество жизни больных.

Больные с ишемической болезнью сердца. Пациентам с ишемической болезнью сердца не следует назначать флекаинид [160] или пропафенон. Препаратами первой линии являются соталол и дронедазон. Дронедазон может быть предпочтителен, учитывая его безопасность. Амiodарон в таких случаях применяют на последнем этапе лечения, учитывая риск экстракардиальных побочных эффектов.

Больные с сердечной недостаточностью. Дронедазон и амиодарон являются единственными лекарственными средствами, доступными в Европе, которые могут безопасно применяться у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью I-II функциональных классов по NYHA. Дронедазон противопоказан больным сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по NYHA и пациентам, которых в течение предыдущих 4 недель госпитализировали по поводу декомпенсации сердечной недостаточности [152]. У таких больных следует использовать амиодарон.

Катетерная абляция левого предсердия. Целью разработки методов абляции было «излечение» от ФП определенной группы пациентов. Результаты отдаленного наблюдения за такими больными свидетельствуют о том, что после радиочастотной абляции (РЧА) удается чаще добиться стабильного синусового ритма, чем на фоне антиаритмической терапии, хотя поздние рецидивы тоже нередки [164].

При оценке целесообразности абляции следует принимать во внимание следующие обстоятельства:

(1) функциональная (электрофизиологическая) и транспортная функция левого предсердия (тип

ФП, размер левого предсердия, анамнез аритмии);

(2) наличие и тяжесть основного заболевания сердца;

(3) возможные альтернативы (антиаритмические средства, контроль ЧСС);

Хирургическая абляция. ФП – независимый фактор риска неблагоприятных исходов после операций на сердце. Она ассоциируется с более высокой периоперационной смертностью, особенно у пациентов с фракцией выброса ЛЖ менее 40% [176]. Наличие ФП перед реконструктивной операцией на митральном клапане свидетельствует о повышенном риске оперативного вмешательства и позволяет прогнозировать развитие поздних осложнений со стороны сердца и инсульта. Хирургическая абляция по сравнению с катетерной позволяет добиться полной изоляции очагов триггерной активности, а также ушка левого предсердия.

Дополнительная терапия

Предупреждение или замедление ремоделирования миокарда на фоне артериальной гипертонии, сердечной недостаточности или воспаления (например, после хирургического вмешательства) позволяет избежать развития ФП (первичная профилактика) или снизить частоту рецидивов аритмии или ее трансформации в постоянную форму (вторичная профилактика) [203]. С этой целью обычно применяют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты альдостерона, статины и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК).

Итак, в рекомендациях суммированы и оценены все имеющиеся в настоящее время данные по лечению и профилактике фибрилляции предсердий (ФП). Они призваны помочь врачу в выборе оптимальной стратегии лечения с учетом его возможного влияния на исходы, а также с учетом соотношения пользы и риска при использовании методов диагностики и лечения. ■

Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: старые проблемы и новые решения



Гильяров М.Ю., Сулимов В.А.
Кафедра профилактической и неотложной кардиологии
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Фибрилляция предсердий: риск тромбоэмболии

При фибрилляции предсердий (ФП) имеют место все три условия образования тромба: стаз крови, дисфункция эндотелия и гиперкоагуляция, – постулированные еще в XIX веке (так называемая «триада Вирхова»). Чаще всего тромбы формируются в ушке левого предсердия (УЛП), которое представляет собой узкую клиновидную структуру с множеством трабекул, в которой в отсутствие активной систолы предсердий возникает застой крови [1].

При ФП повышается уровень маркеров повреждения эндотелия: Р-селектина и фактора Виллебранда. Кроме того, повышается уровень маркеров тромбоза (фибриноген, D-димер) и активации тромбоцитов (тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор 4) как отражение системной гиперкоагуляции [2].

Помимо упомянутых механизмов на риск инсульта могут влиять другие сопутствующие факторы, такие как артериальная, систолическая дисфункция левого желудочка, пожилой возраст и сахарный диабет [3].

У пациентов с ФП большинство инсультов (до 75%) имеет кардио-

эмболическое происхождение. По данным многочисленных исследований, ФП существенно (в 2-7 раз) повышает риск инсульта. Важно отметить, что при этом не имеет значения, какая форма (пароксизмальная, постоянная или персистирующая) ФП имеется у пациента [4,5].

Между тем, среди врачей неоправданно считается, что риск инсульта при пароксизмальной форме ФП ниже, что находит свое отражение в недостаточно активном применении антикоагулянтов у данной категории больных. Так, по данным R. Nieuwlaat et al. [6], частота использования антагонистов витамина К (АВК) при пароксизмальной форме ФП была в 1,5 раза ниже, чем при персистирующей или постоянной форме ФП, независимо от степени риска инсульта. Данный подход представляется в корне неверным, особенно в свете того, что значительное число пароксизмов ФП может протекать бессимптомно.

Бессимптомными могут быть и эпизоды нарушения мозгового кровообращения, последствия которых выявляются лишь при проведении МРТ. Кроме того, простая логи-

ка подсказывает, что спонтанное восстановление синусового ритма приводит к восстановлению предсердной систолы и, как следствие, может вести к выталкиванию образовавшихся тромбов в левый желудочек и далее – в системный кровоток.

Антитромботическая терапия: проблема выбора

При назначении антитромботической терапии пациенту с ФП выбор препарата – антикоагулянта или антиагреганта – диктуется имеющимся у пациента риском инсульта.

Риск развития инсульта может быть определен с помощью различных шкал.

Наиболее простой и наглядной на сегодняшний день представляется шкала CHADS₂, которая использует следующие факторы: инсульт или ТИА в анамнезе, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, а также возраст более 75 лет.

При отсутствии упомянутых факторов риска (0 баллов по шкале CHADS₂) частота инсульта составляет 1,9% в год, а при наличии 6

баллов – 18% в год. Исходя из этого и назначается антитромботическая терапия: пациентам с низким риском (0 баллов) рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты (АСК), при среднем риске (1-2 балла) уже целесообразно назначение АВК, хотя назначение АСК тоже возможно, а при высоком риске (3 и более баллов) значимого снижения риска развития тромбозов и эмболий можно добиться только путем назначения АВК [1].

Существуют и более сложные схемы, однако при сопоставлении их возможностей выясняется, что практически все они удовлетворительно идентифицируют пациентов с низким риском инсульта и гораздо хуже проводят границу между средним и высоким риском. Этот факт свидетельствует о том, что даже у пациентов со средним риском инсульта, согласно любой из шкал, реальная вероятность его развития может быть достаточно высокой, и, следовательно, АВК должны назначаться более широко [7].

При выборе антитромботической терапии можно опираться на данные разных шкал и стратификационных схем. Так, например, женщина 70 лет, страдающая артериальной гипертонией и ИБС, будет иметь 1 балл по шкале CHADS₂ и, следовательно, средний риск инсульта. Однако, по другой шкале, женский пол, ИБС и возраст более 65, но менее 75 лет являются факторами умеренного риска инсульта. Таким образом, в приведенном случае выбор должен склоняться, скорее, к назначению АВК, учитывая эти множественные факторы. На сегодняшний день известно несколько представителей АВК, относящихся к разным группам соединений. Наиболее распространенными являются производные монокумарина – варфарин (кумадин), аценокумарол (синкумар) и фенпрокумон. Помимо них на практике применяют производное индандиола – фенилин. Препараты из группы дикумаринов и циклокумаринов

в настоящее время практически не используются.

В дальнейшем речь пойдет в основном о варфарине как о наиболее изученном и распространенном представителе АВК, применяющемся уже более 50 лет. История применения антикоагулянтов для профилактики и лечения тромбозов и эмболий уходит корнями в 20-е годы прошлого века. Тогда было замечено, что коровы, употреблявшие в пищу перегнивший клевер, страдают от повышенной кровоточивости. В 1939 г. было выделено вещество, ответственное за развитие этого состояния, которое было идентифицировано как бисгидроксипварфарин. Изначально вещество это стало применяться в качестве ратицида (крысиного яда). В дальнейшем (1955 г.) под названием варфарин (от Wisconsin Alumni Research Foundation – исследовательского фонда) препарат был выпущен на рынок. А уже в 1956 г. он был назначен президенту США Д. Эйзенхауэру после перенесенного инфаркта миокарда.

Механизмы действия АСК описаны в различных руководствах и хорошо изучены. Следует подчеркнуть, что АСК действует на клеточное звено гемостаза и поэтому ее эффективность в профилактике тромбов, не связанных с атеротромбозом, невелика. В силу этих обстоятельств лишь в одном исследовании – SPAF I – было показано достоверное снижение риска инсульта на фоне приема АСК по сравнению с плацебо. Другие исследования (AFASAK I, EAFT, ESPS II, LASAF, UK-TIA) достоверных преимуществ АСК не выявили. Однако при объединении данных этих исследований в двух мета-анализах было показано достоверное снижение риска инсульта на 19% [8] и 22% [9]. В силу этих обстоятельств АСК может использоваться только у пациентов с низким или умеренным риском инсульта (0-1 балл по шкале CHADS₂). У пациентов моложе 60 лет, не имеющих структурных изменений сердца (с

идиопатической или т.н. изолированной ФП), вопрос назначения АСК в качестве средства первичной профилактики инсульта решается индивидуально, т.к. нет убедительных данных за то, что в этом случае потенциальная польза превышает потенциальный вред.

Интересен вопрос о дозировке АСК. В рекомендациях ACC/ANA/ESC, опубликованных в 2001 г., предлагалось назначать 325 мг АСК в сутки. В более поздних рекомендациях (2006 г.) уже предлагается использовать 81-325 мг АСК в сутки, хотя за этот период новых данных не появилось [1,10,11]. Исходя из реалий отечественной фармакопеи, следует назначать 100 мг АСК в виде кишечнорастворимой формы или 125-250 мг (1/4-1/2 таблетки) обычной АСК.

Варфарин, по данным многих исследований и мета-анализов, значительно (на 62-64%) превосходит плацебо при профилактике инсульта. Для предотвращения 1 инсульта при первичной профилактике варфарином необходимо пролечить 40 пациентов, а при вторичной – только 14 пациентов. При сравнении с АСК варфарин достоверно (на 36-39%) больше снижает риск развития инсульта [8,9].

Метаболизм варфарина в значительной степени зависит от генетических особенностей пациента и, в частности, от полиморфизмов гена цитохрома CYP2C9 и гена фермента витамин-К-эпоксид редуктазы. По данным различных авторов, дозы варфарина в зависимости от того или иного генотипа могут весьма существенно различаться. Таким образом, определение носительства полиморфизмов генов цитохрома и витамин-К-эпоксид редуктазы может помочь как в подборе дозы варфарина, так и в выявлении резистентных или гиперчувствительных к нему лиц. Справедливости ради следует отметить, что использование алгоритма подбора дозы варфарина с учетом генетических особенностей

пациента не дает существенного выигрыша в достижении целевых значений МНО, но у пациентов с гипер- или гипочувствительностью позволяет точнее подобрать дозу препарата [12,13].

Широкие колебания эффективной дозы, связанные с особенностями метаболизма препарата, требуют адекватного лабораторного контроля. При отсутствии контроля, с одной стороны, значительно возрастает риск геморрагических осложнений в случае чрезмерной гипокоагуляции, с другой – при недостаточной дозе эффективность варфарина значительно снижается. В исследовании ACTIVE-A было показано, что варфарин в большей степени, нежели комбинация АСК+клопидогрел, снижает риск инсульта только тогда, когда международное нормализованное отношение (МНО) находится в целевых пределах более 65% времени, что в реальной жизни труднодостижимо [14].

Внедрение МНО значительно повысило надежность контроля терапии АВК. Тем не менее, расхождение данных у одного и того же пациента при определении тромбопластина разной активности может достигать 15-20%. Причиной таких различий может быть то, что содержание компонентов, участвующих в реакциях теста в плазме конкретного больного, отличается от средних значений, на основании которых и вычисляется МИЧ. Помимо активности тромбопластина достоверность определения МНО зависит точности определения МИЧ производителем тромбопластина, точности определения времени свертываемости нормальной плазмы и типа коагулометра [12]. Для большинства пациентов терапевтический интервал МНО составляет 2,0-3,0. В последних рекомендациях ACC/AHA/ESC рекомендуется наиболее точно приближаться к МНО 2,5, т.е. предлагается более жесткий контроль этого показателя [1].

Трудности в подборе адекватной дозы и необходимость контроля МНО при терапии АВК заставили многие фармацевтические компании заняться разработкой антитромботических средств, могущих послужить альтернативой варфарину и другим средствам такого рода.

Попытка назначения в качестве альтернативы варфарину комбинации АСК и клопидогрела успехом не увенчалась, и исследование ACTIVE-W было остановлено досрочно из-за явного преимущества варфарина [15].

Антитромботическая терапия: есть ли альтернатива?

Из альтернативных препаратов, воздействующих на гуморальное звено гемостаза первыми и не требующих контроля МНО, был прямой ингибитор тромбина ксимелатран, показавший в исследованиях SPORTIF III и V схожую с варфарином эффективность и меньшую частоту кровотечений, но, к сожалению, обладающий высокой гепатотоксичностью. Последняя послужила поводом для отзыва препарата с рынка [16].

Следующим препаратом, попытавшимся поколебать многолетнее господство варфарина, стал дабигатран. Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия и назначается перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата, которое после всасывания быстро превращается под действием эстераз плазмы в активный дабигатран [17,18].

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 с помощью МНО, что выгодно отличает его от варфарина и других АВК [19].

Популяционный анализ фармакокинетических параметров показал, что дабигатран не вступает во взаимодействие с большинством используемых классов лекарственных средств. Известны лишь некоторые препараты, применение которых совместно с дабигатраном может повлечь за собой изменение кинетических параметров последнего [17].

Эффективность и безопасность дабигатрана в сравнении с варфарином у пациентов с ФП была оценена в большом многоцентровом исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy). Оно было проведено в 44 странах, в том числе и в России. В исследование были включены 18113 больных с ФП, документированной на ЭКГ, и повышенным риском ишемического инсульта. Кроме ФП, критерием включения было наличие хотя бы одного из следующих факторов риска: инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, фракция выброса левого желудочка <40%, признаки сердечной недостаточности (СН) II-IV функционального класса по NYHA в пределах 6 мес. до скрининга, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, возраст >75 лет или сахарный диабет (СД) в возрасте >65 лет.

Пациенты были рандомизированы в группы лечения дабигатраном в дозах 110 мг (n=6015) и 150 мг (n=6076), назначаемых 2 раза в сутки слепым способом, в сравнении с варфарином (n=6022), который назначался открытым способом. Международное нормализованное отношение (МНО) определялось не

реже 1 раза в месяц и поддерживалось в пределах 2,0-3,0. Исследование было спланировано по принципу «non-inferiority», т.е. количество пациентов и предполагаемая частота развития конечных точек были достаточными для доказательства того, что дабигатран как минимум столь же эффективен и безопасен, как варфарин. Медиана времени наблюдения составила 2 года.

Первичной конечной точкой исследования было появление инсульта или системной эмболии. Первичным суммарным показателем отдаленного результата была частота инсульта, системной или легочной эмболии, ИМ, смерти и крупных кровотечений (снижение гемоглобина >20 г/л, переливание как минимум 2-х порций крови, симптоматическое внутриорганное кровотечение). Первичным критерием безопасности лечения было крупное кровотечение. Угрожающими для жизни считались кровотечения, которые сопровождалось снижением гемоглобина на 50 г/л, требовали переливания 4 порций крови, введения инотропных препаратов или хирургического вмешательства. Все другие кровотечения считались малыми. Вторичными конечными точками были частота инсульта, системной эмболии и смерти. Учитывались также другие отдаленные исходы: ИМ, тромбоэмболия легких, транзиторная ишемическая атака мозга, частота госпитализаций.

Результаты исследования показали, что при применении дабигатрана в дозе 150 мг дважды в сутки инсульты и системные эмболии (первичная конечная точка) наблюдались достоверно реже, чем при использовании хорошо контролируемой терапии варфарином (1,11%/год против 1,69%/год, соответственно; $p<0,001$). В этом режиме дозирования дабигатран способствовал достоверно более выраженному снижению частоты всех видов инсульта (1,01%/год против 1,57%/год в группе варфарина, $p<0,001$) и, в частности, сни-

жению частоты геморрагического инсульта (0,10%/год против 0,38%/год на фоне варфарина, $p<0,001$). Частота больших кровотечений оказалась сопоставимой в обеих группах (3,11%/год в группе дабигатрана и 3,36%/год в группе варфарина, $p=0,31$).

Дабигатран в дозе 110 мг дважды в сутки оказался сопоставим с варфарином в профилактике инсультов и эмболий (1,53%/год против 1,69%/год, $p=0,34$). Было выявлено преимущество дабигатрана в этом режиме дозирования в снижении частоты геморрагических инсультов (0,12%/год против 0,38%/год в группе варфарина, $p<0,001$). Большие кровотечения регистрировались достоверно реже, чем в группе варфарина (2,71%/год против 3,36%/год, $p=0,003$); малые кровотечения также регистрировались достоверно реже в группе дабигатрана (13,16%/год против 16,37%/год, $p<0,001$).

В целом, результаты исследования RE-LY показали, что дабигатран в дозе 150 мг дважды в сутки превосходил варфарин в профилактике инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП, при этом риск развития кровотечений при использовании обоих препаратов оказался идентичным. Дабигатран в дозе 110 мг дважды в сутки был сопоставим по эффективности с варфарином, однако вызывал меньшее число геморрагических осложнений [20].

Особенно следует подчеркнуть тот факт, что в исследовании RE-LY часть пациентов, изначально принимавших варфарин, стала получать дабигатран. Даже у этих пациентов, получавших подобранную терапию варфарином, переход на дабигатран давал результаты, сопоставимые у так называемых «варфарин-наивных» пациентов, т.е. получавших варфарин до включения в исследование менее двух месяцев [21].

В исследовании RE-LY прилагались значительные усилия по соблюдению адекватного лабораторного контроля МНО у пациентов, получавших варфарин. Тем не

менее, доля пациентов, находившихся в целевом диапазоне МНО, сильно различалась в зависимости от страны, хотя в среднем удалось удержать ее на приемлемом уровне – 64%.

При сравнении с пациентами, чье МНО находилось в терапевтическом диапазоне менее 64,4%, дабигатран в дозе 300 мг/сут был достоверно более эффективен, чем варфарин с точки зрения предупреждения инсультов и системных эмболий и не уступал ему по эффективности у пациентов, чье МНО находилось в терапевтическом диапазоне более 72% времени. Таким образом, можно предположить, что дабигатран наиболее эффективен и безопасен именно в тех странах, где имеются трудности контроля МНО, к каковым относится и Россия [22].

Учитывая негативный опыт применения ксимелагатрана, в исследовании RE-LY особое внимание уделялось контролю гепатотоксичности. При тщательном ежемесячном мониторинге не было выявлено повышенной гепатотоксичности дабигатрана по сравнению с варфарином.

Заключение

На сегодняшний день дабигатран является единственной достойной альтернативой варфарину. Более того, дабигатран в дозе 300 мг/сут превосходит варфарин по эффективности, будучи сопоставимым с ним по безопасности, а в дозе 220 мг/сут, будучи столь же эффективным, является достоверно более безопасным препаратом, нежели варфарин. Помимо прямых ингибиторов тромбина в настоящее время проходят клинические испытания ингибиторы Ха фактора аписабан и ривароксабан, однако будут ли они сопоставимы с варфарином, покажет будущее. Ведутся работы по поиску других эффективных молекул, и трон под варфарином – когда-то единоличным королем антикоагулянтов – шатается все больше и больше. ■

Оптимальный выбор диуретика у кардиологического больного



Сегодня наш собеседник – **Мареев Вячеслав Юрьевич, д.м.н., профессор, член правления ОССН (Общество специалистов по сердечной недостаточности), зам. проректора МГУ им. Ломоносова, руководитель рабочей группы ВНОК по Сердечной Недостаточности.**

– Вячеслав Юрьевич, почему мочегонные средства, занимают одно из ведущих мест в лечении кардиологических пациентов?

– Установлена и исследована четкая взаимосвязь между выделением жидкости больными с ХСН и целым рядом сложных нейрогормональных сдвигов, сопровождающих течение кардиологического континуума. Поэтому, когда мы говорим о двух системах, которые усиливают задержку жидкости в организме, мы в первую очередь имеем в виду ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС), симпатoadреналовую (САС) системы. Определено несколько конкретных механизмов, по которым эти две системы – РААС и САС – активируют задержку натрия и воды в организме, обуславливая развитие отеочного синдрома. В норме существует баланс между гидростатическим давлением, «выдавливающим» жидкость из сосудистого русла в перисосудистое межклеточное пространство, и онкотическим и осмотическим давлением, «удерживающим» жидкость в русле. При ХСН этот баланс нарушается. Гидростатическое давление резко возрастает из-за активности РААС и САС, а противостоящие им онко- и осмотическое давление падают. Поэтому жидкость уходит на периферию и задерживается в меж-

клеточном пространстве, и образуются отеки. Теоретически говоря, для того чтобы устранить отеки, мы должны восстановить баланс этих сил. Этого можно добиться тремя путями:

- нормализовать баланс нейрогормонов,
- снизить гидростатическое давление,
- повысить онкотическое давление.

Диуретические препараты за счет уменьшения реабсорбции увеличивают выделение натрия и воды из организма, что снижает гидростатическое давление в капиллярах и постепенно прекращает пропотевание жидкости из капилляров в ткани, т.е. образование отеков. Различие в действии диуретиков зависит прежде всего от локализации их действия в нефроне и интимного механизма влияния на реабсорбцию.

– Каков современный взгляд на тактику назначения диуретиков у пациентов с наиболее тяжелой патологией, хронической сердечной недостаточностью?

– Лечение мочегонными препаратами больных с ХСН проходит две фазы – активную и поддерживающую.

Задачей активной фазы лечения является устранение избыточно

накопленной в организме жидкости, проявляющейся в виде отеков. В этой фазе необходимо создать диурез с превышением выделяемой мочи над потребляемой жидкостью на 800 мл – 1 л в сутки. Параллельно масса тела должна ежедневно снижаться на 750 г – 1 кг за сутки.

Принцип дозирования диуретиков – *quantum satis* или доза увеличивается до достижения требуемого эффекта. Терапия начинается с малых доз диуретиков (до 50 мг гипотиазида или 20-40 мг фуросемида, до 50 мг урегита или до 5-10 мг торасемида), которые потом, при необходимости, могут быть увеличены. Необходимо помнить, что мочегонные препараты всегда целесообразно назначать на фоне ингибиторов АПФ. Такая комбинация (примером является препарат Капозид) очень эффективна, причем оба компонента потенцируют и усиливают действие друг друга, и безопасна, так как позволяет избежать многих побочных реакций, свойственных диуретической терапии. Исследования показали, что применение Капозид (25 мг каптоприла и 12,5 мг в одной таблетке) эффективно и, самое главное, безопасно даже при лечении наиболее неблагоприятной группы пожилых больных, в том числе и с клинически выраженной ХСН. Применение этого препарата при начальных стадиях

декомпенсации может стать разумной альтернативой подбору других диуретиков.

Важную роль в адекватном применении мочегонных играют анамнестические сведения, позволяющие оценить успешность диуретической терапии в прошлом. Однако, необходимо помнить, что анамнестические указания на применение петлевых диуретиков (например, у больных с умеренной декомпенсацией) не противоречат тому, что считающиеся более слабыми тиазидные препараты могут оказаться достаточно эффективными средствами дегидратационной терапии. С другой стороны, у больного с IV ФК ХСН, сообщającego о том, что он ежедневно принимает по 80 мг фуросемида без достаточного эффекта, пробовать применить 50 мг гипотиазида бессмысленно.

После достижения оптимальной дегидратации больного переходят к поддерживающей стадии лечения. В этот период количество выпитой жидкости не должно превышать объем выделяемой мочи (оптимально пациент должен выделять на 200 мл больше) и масса тела оставаться стабильной. Главным в этой фазе лечения является ежедневное применение подобранных мочегонных препаратов, позволяющих поддерживать стабильный диурез и массу тела больного. Практика назначения «ударных» доз мочегонных раз в несколько дней порочна и тяжело переносится больными. Лучше рекомендовать больному 12,5-25 мг гипотиазида в сутки, чем 40-80 мг лазикса 1 раз в 5 дней. В последнем случае пациент живет в порочном цикле: день приема диуретика он проводит около туалета из-за чрезмерно обильного диуреза. На второй день он полностью разбит, его мучит жажда, он страдает от электролитных потерь (вплоть до появления судорог). На третий день пациент начинает восстанавливаться. На четвертый он мог бы чувствовать себя бодрым, но за прошедшие три дня накопившаяся жидкость вновь вызывает гипергидратацию и

одышку, что потребует на утро пятого дня повторения ударного диуреза. О каком высоком «качестве жизни» можно говорить при таком режиме диуретической терапии?

– Существует такая проблема как рефрактерность к мочегонным. Можно ли избежать ее возникновения?

– Имеются общие принципы развития рефрактерности (устойчивости) к терапии диуретиками и общие принципы выхода из создавшейся ситуации.

Причинами, которые приводят к рефрактерному отечному синдрому, являются:

1. Прогрессирование ХСН.
2. Появление и прогрессирование почечной недостаточности.
3. Гипотония.
4. Гиперактивация нейрогормональных систем.
5. Наличие дисбаланса электролитов и нарушения кислотно-щелочного состояния.
6. Дис- и гипопроотеинемия.
7. Развитие толерантности к действию диуретика.

Эти процессы и модулируют нарушения на всех этапах от попадания диуретика в организм до достижения оптимального диуреза. Из-за отека слизистой желудка и кишечника диуретик плохо всасывается, из-за дис- и гипопроотеине-

мии он недостаточно связывается с белками, из-за гипотонии и нарушения функции клубочков он плохо фильтруется, из-за длительного повторного применения самого диуретика развиваются электролитные, гормональные и кислотно-щелочные нарушения, при которых действие мочегонного препарата ослабевает.

Имеются «ранняя» и «поздняя» рефрактерность к лечению мочегонными, связанные с изменениями в нефроне в ответ на активный диурез.

«Ранняя» рефрактерность получила название «торможение» и развивается буквально через несколько дней активной диуретической терапии. Причиной является резкая активация нейрогормонов (АЛ, альдостерона, катехоламинов, вазопрессина) и реакция на резко развивающуюся гиповолемию. Можно выделить два звена ранней рефрактерности – «ангиотензиновое» и «альдостероновое». В итоге происходит «рикошетная» задержка натрия, направленная на восстановление водного гомеостаза организма (Dormans и соавт., 1998; Brater, 1999). Опасность «ранней» рефрактерности тем выше, чем ретивее врач начинает дегидратировать своего пациента. Диурез с превышением количества мочи над выпитой жидкостью 2,5 л и более в сутки гарантирует получение «рикошетной» устойчивости к лечению.



Для предупреждения ранней рефрактерности необходимо сочетать мочегонные с ИАПФ. Причем в ответ на частое сетование врачей, что ИАПФ не всегда можно назначить тяжелому больному с ХСН из-за низкого уровня давления, имеются серьезные возражения. Специальные исследования показали, что даже крайне малые дозы ИАПФ (например, 1,56 мг каптоприла или 1/16 стандартной таблетки в 25 мг) позволяют преодолевать рефрактерность к мочегонным и постепенно выводить пациентов из критического состояния (Motwani и соавт., 1992). Кроме того, как показали исследования нашей группы (М.О. Даниелян), влияние ИАПФ на прогноз больных с артериальным давлением (АД) ниже среднего составляло 35% (снижение риска смерти), в то время как у пациентов с АД выше среднего этот показатель составлял лишь 13%. Иными словами, эффект ИАПФ у гипотоников еще сильнее.

«Поздняя» рефрактерность к лечению мочегонными развивается спустя несколько месяцев непрерывного лечения и связана с гипертрофией эпителиальных клеток в ответ на постоянно повышенную абсорбцию электролитов (Kramer и соавт., 1999). Борьба с этим видом рефрактерности сложнее. Требуется периодическая (раз в 3-4 недели) смена активных диуретиков и их комбинация с ИАПФ. В этих случаях предпочтительно применение торасемида.

Как же поступать при рефрактерном отеком синдроме, когда пациенту требуется экстренная дегидратация? Существуют относительно простые приемы преодоления устойчивости к использованию мочегонных средств:

Применение диуретиков (лучше предпочесть торасемид) только на фоне ИАПФ, спиронолактона и Диакарба. Это главное условие успеха.

Введение большой (вдвое большей, чем предыдущая неэффективная доза) дозы диуретика и только внутривенно. Некоторые авторы предлагают вводить фуросемид (Лазикс®) дважды в сутки и даже постоянно внутривенно капельно.

Сочетание диуретиков с препаратами, улучшающими фильтрацию. При САД более 100 мм рт. ст. – эуфиллин (10 мл 2,4 % раствора внутривенно капельно и сразу после капельницы – внутривенно Лазикс®), или сердечные гликозиды, которые особенно необходимы при мерцательной аритмии. При более низком АД – допамин (2-5 мкг/мин).

Применение диуретиков с альбумином или плазмой (можно вместе, что особенно важно при гипотеинемии, но эффективно и у пациентов с нормальным уровнем белка плазмы).

При выраженной гипотонии – комбинация с положительными инотропными средствами (лево-симендан, добутамин, допамин) и, в крайнем случае, с глюкокортикоидами (только на период критической гипотонии).

Комбинирование нескольких диуретиков.

Целесообразно сочетание активных диуретиков с ингибиторами карбоангидразы, что позволяет избежать развития алкалоза, в условиях которого ослабевает действие тиазидных и петлевых диуретиков. Диакарб®, во-первых, подкисляет мочу, а во-вторых, за счет нарушения реабсорбции натрия в проксимальных канальцах сохраняет более высокую концентрацию этого иона в первичной моче. Из-за этого восходящая часть петли Генле в большей степени «загружается» ионами натрия и увеличивается субстрат для действия петлевых и тиазидных диуретиков.

Аналогично применение петлевых и тиазидных диуретиков усиливает поступление ионов натрия в дистальные канальцы, где действуют антагонисты альдостерона, и тем самым повышает эффективность применения верошпирана.

Механические способы удаления жидкости (плевральная, перикардальная пункции, парацентез) используются лишь по витальным показаниям.

Изолированная ультрафильтрация (ИУФ) – эффективный способ лечения устойчивого к медикаментозному лечению отеком синдрома.

– Давайте более подробно остановимся на петлевых диуретиках, поскольку они являются самыми эффективными и популярными диуретическими средствами и олицетворяют собой в сознании большинства практикующих врачей само понятие – мочегонные.

– Да, вы правы. Диуретическое действие этих препаратов наиболее сильное (прирост диуреза при адекватной дозе превосходит 100% от исходного) и сохраняется даже при сниженной функции почек (при клиренсе креатинина не ниже 5 мл/мин).

Дополнительными свойствами петлевых диуретиков является способность умеренно снижать активность карбоангидразы и стимулировать синтез почечных вазодилатирующих простагландинов, прежде всего простагландина E2 (PGE2). Увеличение синтеза PGE2 сопровождается дополнительным усилением натрия в восходящей части петли Генле и снижению реабсорбции свободной воды в собирательных трубочках. Благодаря такому комплексу эффектов петлевые диуретики по праву считаются незаменимыми в лечении выраженной ХСН.

– Все ли петлевые диуретики одинаковы?

– Конечно, нет. Есть отличия по силе и продолжительности действия, дополнительным свойствам, побочным эффектам.

Например, для петлевых диуретиков короткого действия фуросемид и буметанид характерен феномен «рикошета» – при приеме 1 раз в день повышенная экскреция натрия и воды во время диуреза сменяется задержкой натрия и воды в остальное время суток. В результате этого суточная экскреция натрия и воды может увеличиваться незначительно, если только короткодействующие диуретики не назначаются в высоких дозах или 2 раза в день. В основе феномена «рикошета», как полагают, лежат несколько внутри- и

внепочечных компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на поддержание водно-электролитного баланса в условиях недостаточного поступления натрия хлорида в организм, и в частности, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

У пациентов с поздними стадиями ХСН и гиперсекрецией ренина внутривенное введение петлевых диуретиков может привести к резкому возрастанию уровня ренина и норадреналина в плазме и, следовательно, к спазму артериол и подъему АД. Данное повышение постнагрузки может способствовать кратковременному снижению сердечного выброса и повышению давления заклинивания легочной артерии, что клинически может выражаться в усугублении одышки, которая продолжается в течение часа после начала диуретической терапии, после чего выброс вазоконстрикторов резко снижается.

Другой пример. Нарушения электролитного баланса, в частности гипокалиемия, являются наиболее частым побочным эффектом петлевых диуретиков. Из-за него на фоне терапии этим классом препаратов может увеличиваться смертность за счет жизнеопасных аритмий. Так, в исследовании SOLVD лечение диуретиками сопровождалось повышением общей смертности, сердечнососудистой смертности и числа внезапных сердечных смертей. Другие побочные эффекты включают гиперурикемию, а также ототоксичность и нарушение толерантности к глюкозе (редко).

Биодоступность фуросемида, принятого перорально, составляет только 50%, при этом существует большая вариабельность данного показателя у разных пациентов. В основном, доза перорально назначаемого фуросемида должна быть в два раза больше, чем назначавшаяся до этого внутривенная доза.

В этой связи особый интерес вызывают новые петлевые диуретики, такие как торасемид, которые имеют ряд преимуществ по сравнению с другими петлевыми диуретиками.

В отличие от фуросемида и буметанида торасемид не оказывает влияния на проксимальные канальцы и поэтому вызывает меньшую потерю фосфатов и бикарбонатов, а также калия с мочой.

Длительный плавный диурез (14-18 часов в сравнении с 4-5 часами для фуросемида) позволяет пациенту быть мобильным, что существенно увеличивает приверженность к лечению. Более длительное действие торасемида объясняется особенностями его фармакокинетики: он имеет значительно более длительный период полужизни в плазме крови и значительно медленнее удаляется из кровяного русла по сравнению с фуросемидом и буметанидом.

Благодаря длительному натрий- и диуретическому действию торасемид можно назначать 1 раз в сутки, что имеет важное значение при его использовании для лечения АГ. Кроме того, он в отличие от фуросемида и буметанида не вызывает так называемого феномена «рикошета». Это объясняется не только его длительным действием, но и присущей ему антиальдостероновой активностью.

Принципиальное отличие торасемида от других петлевых диуретиков заключается именно в том, что он оказывает антиальдостероновое действие. Торасемид, кроме прочего, противодействует калийуретическому действию альдостерона, секреция которого компенсаторно увеличивается при лечении петлевыми и тиазидными диуретиками. Механизмы антиальдостеронового действия торасемида до конца не изучены и, по-видимому, являются сложными. Есть данные, что торасемид блокирует альдостероновые рецепторы на мембранах эпителиальных клеток почечных канальцев. В опытах *in vitro* показано, что торасемид тормозит секрецию альдостерона клетками надпочечников. Кроме того, торасемид может ослаблять вызываемые ангиотензином II вазоконстрикцию и увеличение содержания кальция в гладкомышечных клетках аорты крысы со спонтанной гипертензией.

Следовательно, наряду с прямым калийуретическим действием препарат оказывает косвенное калийсберегающее действие.

Биодоступность торасемида не только выше, чем фуросемида (в среднем 80% против 53%), но и является более предсказуемой, что объясняется его большей липофильностью. При застойной СП хронической почечной недостаточности (ХПН) и циррозе печени биодоступность торасемида столь же высокая, как у молодых здоровых людей (более 80%).

– Насколько изучен торасемид?

– В нескольких рандомизированных исследованиях оценивалась эффективность двух доз торасемида (10 и 20 мг/сут) в сравнении с фуросемидом (40 мг/сут) у больных с застойной СН ФК который до этого они получали для лечения отечного синдрома. В одном из таких исследований показано, что обе дозы торасемида более эффективно устраняли периферические отеки и застой в легких, чем фуросемид. Масса тела значительно уменьшалась при всех видах терапии, однако наиболее значительное ее снижение наблюдалось при назначении 20 мг торасемида в день. Размеры сердца уменьшились при лечении обеими дозами торасемида, чего не наблюдалось при лечении фуросемидом.

Кроме того, в многочисленных исследованиях показаны антиальдостероновые эффекты торасемида, сопровождающиеся достоверным уменьшением фиброза миокарда и параллельным улучшением диастолических свойств миокарда. Таким образом, торасемид – первый диуретик, способный не только влиять на симптоматику больных ХСН, но и на прогрессирование болезни и течение патологических процессов в сердечной мышце.

В последние годы выполнены четыре ретроспективных и три проспективных исследования, в которых оценивалось влияние торасемида на течение и исходы хронической СН в сравнении с

фуросемидом как с клинической, так и с фармакоэкономической точек зрения. В этих исследованиях длительностью от 6 до 12 мес. показано, что по сравнению с фуросемидом у больных с хронической СН торасемид не только улучшает функциональный статус, но и уменьшает потребность в госпитализации в связи с декомпенсацией СН, а также снижает общую смертность и смертность от сердечных причин. В результате этого, несмотря на более высокую стоимость торасемида (по сравнению с фуросемидом), общие затраты на лечение 1 больного с хронической СН, получавшего торасемид, оказываются значительно меньше, чем на лечение 1 больного, получавшего фуросемид, главным образом за счет сокращения затрат на стационарное лечение. Как известно, большая часть всех расходов на терапию больных с СН приходится именно на лечение в стационаре.

Наиболее убедительные данные, указывающие на благоприятное влияние торасемида на течение и исходы хронической СН по сравнению с фуросемидом, были получены в крупном нерандомизированном исследовании TORIC (TORsemide In Congestive heart failure). В исследовании TORIC по открытому протоколу сравнивалось влияние торасемида и фуросемида на смертность и нефатальные исходы у 2303 больных с хронической СН преимущественно ФК (95%). Предварительные данные указывали на более низкую общую и сердечно-сосудистую смертность в группе больных, получавших торасемид (10 мг/сут), по сравнению с больными, получавшими фуросемид (40 мг/сут). Для более углубленного анализа были отобраны 1377 больных с СН, которые были детально обследованы по меньшей мере дважды с интервалом 3 мес. 778 больных получали торасемид (10 мг/сут), 527 – фуросемид (40 мг/сут) и 72 – другие диуретики. Средняя длительность наблюдения составила 9,2 мес.

У больных с хронической СН терапия торасемидом сопровождалась

достоверным снижением общей смертности (в среднем на 52%) по сравнению с больными, получавшими фуросемид или другие диуретики. Под влиянием торасемида достоверно уменьшилась сердечная смертность (в среднем на 60%) и значительно, но недостоверно уменьшился риск внезапной смерти (на 66%), внезапной смерти (на 55%) и несердечной смерти (на 23%).

Функциональный класс СН улучшался при лечении торасемидом значительно чаще, чем при лечении фуросемидом или другими диуретиками, – у 45,8% против 37,2% в группе сравнения ($p=0,00017$). К концу исследования в группе больных, получавших торасемид, было больше больных с хронической СН I ФК (25% против 19%) и меньше больных с СН III-IV ФК (14% против 21%), чем в группе сравнения.

Следовательно, крупное исследование TORIC продемонстрировало более высокую клиническую эффективность и безопасность торасемида у больных с хронической СН по сравнению с таковыми фуросемида и других диуретиков, а также способность лучше влиять на прогноз больных ХСН, что делает этот современный мочегонный препарат средством выбора, в особенности при длительном лечении клинически выраженной декомпенсации (уровень доказанности В). Применение торасемида позволяет преодолевать основные недостатки активной диуретической терапии. Усиливается не только собственно мочегонное действие, но и блокируются побочные эффекты (электролитные нарушения и активация РААС).

– Какова история создания торасемида, и с какими препаратами Вы имеете опыт работы?

– Оригинальный препарат Демадекс® был создан компанией Roche Pharmaceuticals USA в 1988 г. В Европе он не зарегистрирован в настоящее время. Наиболее известны и широко используются Торамид производства компании Polpharma, который был зарегистрирован в

2004 г., и Диувер® (Pliva) – с 2006 г. С 2010 года торасемид производства компании Polpharma появился и в России под названием **Тригрим®**, в трех дозировках: 2,5, 5 и 10 мг и имеет наиболее доступную стоимость. Инициировано сравнительное многоцентровое исследование Тригрима и Фуросемида, которое координируется Российским Обществом Специалистов по Сердечной Недостаточности. Исследование охватывает 110 больных с ХСН ФК (5 центров), продолжительность – 6 месяцев. Планируется сравнить влияние препаратов на фиброз миокарда, одышку, отеки, калиемию.

– Подводя итог нашей беседы, о чем следует помнить врачу, назначая диуретик кардиологическому пациенту?

– Главным символом и основным симптомом сердечной недостаточности является задержка жидкости в организме и отеки, или, вернее, отечный синдром. Хотя, конечно, необходимо понимать, что это определенное преувеличение и не всегда при сердечной недостаточности, особенно I, да и II функционального класса (ФК), имеет место видимая задержка жидкости, и все-таки мочегонные средства, и более широко – дегидратационная терапия, занимают одно из ведущих мест в лечении подавляющего большинства пациентов с сердечной недостаточностью. Но следует помнить, что в развитии отечного синдрома задействованы сложные нейрогуморальные механизмы и бездумная дегидратация вызывает лишь побочные эффекты и рикошетную задержку жидкости. Применение мочегонных препаратов должно быть строго обоснованным, обязательно сочетаться с использованием нейрогуморальных модуляторов, быть лишь одним из звеньев рациональной комбинированной терапии декомпенсированных больных.

Статья была опубликована в издании «Оптимальный выбор диуретика у кардиологического больного»

Точка зрения



Чазова И.Е.

Отдел системных гипертензий Российского кардиологического научно-производственного комплекса, г. Москва

Основной целью лечения пациентов с артериальной гипертонией (АГ) является снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и сердечно-сосудистой смертности (ССС). Осуществление этой цели возможно лишь при жестком контроле артериального давления (АД).

В крупных исследованиях доказано влияние снижения АД у пациентов с АГ на уменьшение риска ССО и СССР. Одно из последних – работа S. Czernichow et al, в которой проанализированы результаты 22 рандомизированных контролируемых исследований с участием 201 566 пациентов. Авторами был сделан вывод о том, что снижение АД per se имеет важное прогностическое значение вне зависимости от его исходного уровня.

Согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению АГ, **целевыми уровнями АД для всех пациентов являются значения 130–139/80–89 мм рт. ст., а для лиц с поражением почек – менее 130/80 мм рт. ст.**

Достичь таких низких уровней АД при применении одного антигипертензивного препарата, даже назначаемого в максимальных дозах можно лишь у трети пациентов с неосложненной АГ. Если же речь идет о больных с повышенным АД при наличии поражения органов-мишеней, метаболического синдрома, сахарного диабета, ассоциированных клинических состояний, то эффективность монотерапии весьма сомнительна. Поэтому рекомендуется у больных высокого и очень высокого дополнительного

риска начинать терапию с назначения сразу 2-х препаратов в низких дозах.

Комбинированная терапия (КТ) 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 препаратов, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов
- Обеспечение наиболее эффективной органопroteкции и уменьшение риска и числа ССО

Кроме того, сейчас становится очевидным, что при определении тактики лечения АГ лозунг «чем ниже, тем лучше» следует заменить на призыв «чем быстрее, тем лучше». Наиболее ярко необходимость достижения целевых значений АД в сжатые сроки для снижения риска ССО и СССР была продемонстрирована в исследовании VALUE (Valsartan antihypertensive Long-term Use Evaluation), когда было показано, что вне зависимости от лекарственного режима (прием валсартана

или амлодипина) снижение систолического АД менее 140 мм рт. ст. в течение первых 6 месяцев терапии позволило достоверно снизить риск всех случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, риск смертельных инсультов, число госпитализаций по поводу ХСН и риск общей смерти по сравнению с теми, у кого систолическое АД оставалось на более высоком уровне.

Применение КТ позволяет добиваться снижения АД более быстрыми темпами, чем при назначении монотерапии, основным недостатком которой является необходимость в большинстве случаев часто менять препараты и затягивание периода подбора рационального, а, следовательно, эффективного лечения.

Для КТ АГ могут использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации (ФК) препаратов. Однако предпочтение должно отдаваться фиксированным формам, содержащим 2 препарата в одной таблетке. Отказаться от назначения ФК антигипертензивных препаратов можно только при абсолютной невозможности ее использования, так как ФК:

- Всегда будет рациональной
- Является самой эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД

- Обеспечивает лучшее органопротективное действие и уменьшение риска ССО
- Позволяет сократить количество принимаемых таблеток, что существенно повышает приверженность пациентов к лечению.

Целый ряд исследований показал преимущества ФК в сравнении со свободной. Наиболее крупный мета-анализ был опубликован в журнале *Hypertension* в 2010 году. Было проанализировано 32 331 пациента с АГ, получавших либо свободную, либо ФК, содержащую аналогичные классы лекарственных средств. Оказалось, что применение ФК позволяло добиться достоверно лучшей приверженности к лечению, и имела тенденция к более заметному снижению как систолического, так и диастолического АД при их применении.

Единственным значимым аргументом против назначения ФК было то, что эти формы имеют небольшое число вариаций дозировок. Современные ФК лишены этого недостатка, так как выпускаются с различным соотношением доз компонентов, входящих в состав таблетки. Например, ПРЕСТАНС выпускается в 4-х формах, содержащих соответственно 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг и 10 мг/10 мг (Престариума и амлодипина).

Эра господства монотерапии закончилась, и на смену ей пришла эра ФК, которые могут назначаться самому широкому кругу пациентов с АГ, в первую очередь больным высоким и очень высоким риском вне зависимости от исходного уровня АД. ■

Лечение АГ в условиях повседневной практики



Потешкина Н.Г.

Кафедра общей терапии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва

Комбинированная терапия у больных артериальной гипертензией

При подборе гипотензивной терапии уже с первых шагов врачу приходится решать проблему: можно ли в данном случае назначить один препарат (монотерапия) или применение даже самого эффективного лекарства окажется недостаточным. Достичь целевого уровня АД с помощью монотерапии любым антигипертензивным препаратом удастся менее чем у половины пациентов. Комбинированная терапия потребовалась у 45% пациентов в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), у 62% в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid – Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), у 63% в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment), у 80% в исследовании INVEST (Verapamil SR/Trandolapril Study), в исследовании LIFE (the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) – у 92%.

В последние годы все больший интерес вызывает комбинация ингибиторов АПФ и антагонистов кальция. Этому в значительной мере способствовала публикация результатов исследования Anglo – Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT – BPLA) по применению комбинации амлодипина и периндоприла.

Цель исследования – изучить эффективность и переносимость

ПРЕСТАНСА у пациентов с АГ 2–3 степени, среднего и высокого риска ССО.

Материалы и методы

- 12 больных с неконтролируемой АГ 2–3 степени, 2–3 риск ССО, средний возраст $56,25 \pm 11,75$ лет. Из них 7 мужчин (58,3%) и 5 женщин (41,7%). Сахарный диабет диагностирован у 5 больных (41,67%). ИБС: Стенокардия напряжения I–III ФК у 9 больных (75,0%). Средний индекс массы тела (ИМТ) $31,79 \pm 6$ кг/м².
- Исходно 5 пациентов принимали 2 и более препарата, 4 получали монотерапию иАПФ, 3 пациента были без гипотензивной терапии.
- Все пациенты дали добровольное согласие на участие в исследовании.
- Исходно пациенты получали ПРЕСТАНС 1 раз в сутки в дозе 5/5 мг или 5/10 мг (в зависимости от цифр АД, полученных по СМАД). Через 2 недели от начала лечения, в случае недостижения целевого АД ($<140/90$ мм рт. ст.) дозу препарата увеличивали до 5/10 мг или 10/5 мг или 10/10 мг 1 раз в сутки утром. Повторно антигипертензивную эффективность препарата анализировали через 4 недели лечения.

Результаты и обсуждение

У всех больных, получавших ПРЕСТАНС в течение 4-х недель были достигнуты целевые цифры

АД при хорошей переносимости. Побочных эффектов, требующих его отмены, не отмечалось. При этом обращал на себя внимание удобный способ приема препарата – 1 таблетка в день.

К концу 4-й недели ПРЕСТАНС в дозе 5/5 мг принимали 17 % больных, 5/10 мг – 50%, 10/5 мг – 8%, 10/10 мг – 25%.

По данным СМАД (табл.1) антигипертензивная терапия ПРЕСТАНСОМ в течение 4 недель привела к достоверному снижению показателя офисного АД: САД снизилось на 24,8 мм рт.ст. ($p=0,047$). Кроме этого отмечено достоверное снижение скоро-

сти утреннего подъема ДАД на 30,8 мм рт. ст. ($p=0,02$), а также индекса времени САД и ДАД в дневное время ($p=0,05$). Показатели вариабельности АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) как в дневное, так и в ночное время, не изменились.

При лечении ПРЕСТАНСОМ в течение 4-х недель не получено достоверных данных об изменениях уровня липидов крови и уровня гликемии крови, что свидетельствует о метаболической нейтральности ПРЕСТАНСА. Также отсутствовали изменения показателей креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Заключение

Таким образом, у больных АГ 2-3 степени, со 2-3 степенью риска сердечно-сосудистых осложнений лечение ПРЕСТАНСОМ в течение 4-х недель привело к достоверному снижению офисного САД, индекса времени САД и ДАД в дневное время, скорости утреннего подъема ДАД.

Кроме этого, показана метаболическая нейтральность ПРЕСТАНСА, что подтверждалось отсутствием изменений уровня липидов и уровня гликемии. При этом он удобен при приеме – всего 1 таблетка в день, что увеличивает приверженность пациентов к постоянному лечению. ■

Таблица 1. Антигипертензивная эффективность Престанса.

	До лечения	После лечения
Офисное САД	150,27±18,81	122,2±24,76
Офисное ДАД	90,18±19,97	74,6±20,75
ЧСС	74,25±13,88	77,3±8,67
Дневное		
Среднее САД	135,83±20,26	129,3±11,25
Среднее ДАД	84±17,56	78,9±10,96
Индекс времени САД	38,33±37,11	21,8±25,36
Индекс времени ДАД	36,58±38,66	17,0±24,22
Вариабельность САД	13,67±3,94	14,4±4,17
Вариабельность ДАД	11,17±2,92	10,9±4,18
ЧСС	73,5±12,06	74,5±13,01
Ночное		
Среднее САД	132,82±16,07	126,5±16,25
Среднее ДАД	78,91±10,83	78,0±12,4
Индекс времени САД	63,45±33,65	56,13±42,05
Индекс времени ДАД	57,91±36,9	45,5±38,97
Вариабельность САД	12,18±3,34	10,25±3,33
Вариабельность ДАД	8,91±1,92	9,25±3,73
ЧСС	66,73±7,03	72,5±10,76
Среднее пульсовое АД	52,33±9,03	50,3±6,98
Суточный индекс САД	2,73±10,56	3,5±6,09
Суточный индекс ДАД	7,36±9,52	3,38±5,85
Величина утреннего подъема САД	38,2±13,25	32,88±10,79
Величина утреннего подъема ДАД	30,3±14,19	32,88±14,42
Скорость утреннего подъема САД	-2,5±37,81	15,88±17,28
Скорость утреннего подъема ДАД	-2,2±19,07	27,0±30,83

Данные суточного мониторингирования АД на фоне приема ПРЕСТАНСА

* - Различие показателей до и после лечения, $p < 0,05$. 5

Магний и оротовая кислота – два из наиболее важных компонентов для регуляции функций нервной и мышечной систем организма



Ярош А.К.

Отдел фармакокинетики ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

В последнее время отмечается значительный рост использования препарата Магнерот®, представленного на рынке немецкой фирмой «Верваг Фарма», который обеспечивается удачным соединением в одной лекарственной форме двух наиболее важных составных для нервной и мышечной систем организма. Как сложное, саморегулирующееся единое целое, организм имеет две главные составляющие: нервную управляющую систему и мышечную – исполнительную. Взаимная тонкая координация деятельности нервов и мышц определяет организм как удивительную гармонию силы и пластичности. Без сомнения, они являются основой функционирования организма как целого и деятельности каждого из его органов. Возможность экзогенного фармакологического управления кинетическими, обменными, особенно углеводными процессами катализа и белковыми – анаболическими лежит в основе предупреждения и сохранения их необходимого адекватного энергетического обеспечения, воспроизведения клеток и их сбалансированной функциональности.

Регуляция нервной и мышечной систем с помощью существующего сегодня арсенала лекарственных средств позволяет восстанавливать нарушения баланса при патологии нервных тканей и наиболее чувствительных мышечных систем сердечно-сосудистого русла и самого сердца, чтобы предупредить появление патологии и последующую гибель отдельных систем и органов, а затем и организма как целого. Это оправдано тем, что именно эти две системы, к сожалению, оказались на данном

историческом этапе человеческой истории наиболее уязвимыми звеньями, виновными в основных потерях среди населения развитых стран мира.

Возможность воздействия на организм при такой патологии удачно воплощена в специально созданном фармацевтическом препарате: в одно лекарственное средство составными входят магний и оротовая кислота. Препарат немецкой фирмы «Верваг Фарма» под названием Магнерот® является оптимальным соединением магния и оротовой

кислоты в одно целое – магния оротат. Магний является одним из важнейших микроэлементов в организме и обеспечивает ионные мембранные процессы и в нервных, и в мышечных клетках, а оротовая кислота обуславливает достаточно мощное влияние на белковый обмен, а через него и на другие виды обмена – углеводный, липидный и водно-солевой.

Как подтверждают клинические исследования, ежедневно для сохранения здоровья человеку необходимо около 350 мг магния, а с пищей обычно поступает

только около половины нормы (частично как пищевая добавка, которая в пищевой промышленности зарегистрирована под номером E530). Неприятности начинаются тогда, когда содержание микроэлемента снижается в крови ниже нормальных значений (0,7-1 ммоль/л). В этом случае врач должен диагностировать состояние гипомagneмии [25]. В частности, Европейское эпидемиологическое исследование по кардиоваскулярным заболеваниям определило гипомagneмию как важный фактор риска смертности от инсульта и сердечно-сосудистой патологии [24]. Этому способствуют 2 главные причины.

В первую очередь – недостаточное поступление магния с питьевой, так называемой «мягкой» водой, которая содержит мало солей из-за особенностей почв, через которые она проходит. Второй причиной можно считать недостаточное поступление магния в организм с продуктами питания и невозможность восполнить необходимый балансовый уровень и запасы катиона.

Другие важные причины развития дефицита магния связаны [35]:

- со сниженным потреблением (диета, алкоголизм, парентеральное питание с низким содержанием магния и др.);
- сниженной кишечной абсорбцией и малой биодоступностью (энтеропатии, состояния после обширных резекций кишечника, синдром мальабсорбции, продолжительная диарея);
- повышенной потребностью магния (беременность, кормление грудью, стресс, период реконвалесценции, период роста, повышенное потоотделение);
- эндокринными нарушениями (гипертиреозидизм, гиперальдостеронизм);

- повышенным выведением (через желудочно-кишечный тракт при рвоте, диарее, через почки при нефротическом синдроме, у больных с сахарным диабетом, в процессе диуретической терапии, при лечении циклоспорином).

Особое значение магниевый дефицит имеет для функций сердца, поскольку оно содержит 1/5 часть всего магния в организме человека, что подтверждает чрезвычайную важность этого иона для сердечной деятельности [15, 26, 27]. Наряду с этим магний стимулирует фибринолиз, а дефицит иона ведет к ангиоспазму. Механизмы развития дефицита магния и калия при остром инфаркте миокарда в настоящее время хорошо изучены. К ним относят специфическое действие гиперкатехоламинемии, гиперкортицизма и гиперальдостеронизма – закономерных реакций организма на любой стресс. Выведение магния и калия с задержкой натрия – филогенетически закрепленный механизм удержания воды на случай кровопотери [26]. Сам магний способствует нормализации внутриклеточного содержания калия и кальция и тем самым снижает тонус сосудов, предотвращает некроз клеток и их электрическую нестабильность.

Сегодня можно объединить положительные эффекты магния в такие основные группы [4, 25, 40]:

1. влияние на энергетические процессы в клетках, особенно мышечной и нервной системы, активизация работы более чем 300 ферментов организма, в том числе прямое или косвенное участие в процессах гликолиза, цикла Кребса, окислительного фосфорилирования и т.п.;
2. связь с синтезом ДНК, РНК и белка с преобладающим воздействием на усиление анаболических процессов;

3. предотвращение токсических эффектов многих ксенобиотиков, в том числе и большинства фармакологических средств (гипотензивные, диуретики и др.);
4. усиление метаболизма универсального регулятора тонуса и спазмолитика сосудистой стенки оксида азота (NO);
5. естественный физиологический антагонизм с кальцием, прежде всего в нервной и мышечной системах, предупреждение активации кальция как основного патогенетического звена гипертонии и дислипидемии;
6. повышение резистентности организма и выполнение роли одного из основных кардиопротекторных, антиспастических, антисудорожных и антистрессорных факторов.

Известна также роль дефицита магния и при тяжелых заболеваниях других органов и систем: бронхиальной астме, сердечных аритмиях, гипертонической болезни, опухолях, заболеваниях иммунной природы и неврологических болезнях.

В целом все клинические проявления дефицита магния в организме можно обобщить [3, 18]:

1. сердечно-сосудистые: ангиоспазм, артериальная гипертензия, тахикардия, аритмии, увеличение интервала QT, дистрофия миокарда, склонность к тромбозам, развитие атеросклероза, патологическое течение беременности (токсикозы и гестозы);
2. неврологические: синдром хронической усталости, вегетативная дисфункция, снижение внимания, депрессия, страх, тревога, головокружение, мигрень, нарушения сна, парестезии, нейропатии, тетания;
3. висцеральные: бронхоспазм, ларингоспазм, гиперкинетические поносы, спастиче-

ские запоры, пилороспазм, тошнота, рвота, дискинезия желчевыводящих путей и холелитиаз, диффузные абдоминальные боли, образование камней в почках;

4. мышечные: судороги скелетных мышц, увеличение сократимости матки (выкидыши, преждевременные роды).

Оротовая кислота

Ее каждый из нас впервые начал принимать вместе с материнским грудным молоком, где она содержится в достаточных для ребенка, но относительно небольших количествах. Особенно ее много (больше в 4-5 раз) в молозиве, которое выделяется у роженицы в первые 3-5 дней после родов. В молозиве она составляет основную массу (до 90 % сывороточных белков), и само ее название происходит от греч. *otós* – молозиво, а по химической природе она является 4-карбоксиурацил, 2,6-диоксиимидин-4-карбоновой кислотой. У взрослого человека оротовая кислота частично синтезируется в организме и является непосредственным предшественником синтеза нуклеиновых кислот, в частности, на стадии образования пиримидиновых оснований – главных составляющих дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот.

По групповой принадлежности оротовую кислоту относят к метаболическим средствам, а по фармакологическим эффектам она является нестероидным анаболическим препаратом.

Существенным кинетическим преимуществом препарата оротовой кислоты в виде магнелиевой соли является его слабая растворимость в воде, поэтому практически содержащийся там магний не обладает послабляющими эффектами, но значительно улучшаются фармакокинетические свойства новой

молекулы и ее составляющих компонентов.

Оротовая кислота (которую называют также витамином B13, хотя она не является истинным витамином, поскольку может синтезироваться в кишечнике человека и животных) обладает мощной метаболической активностью. Соединение является одним из исходных метаболических предшественников пиримидиновых нуклеотидов, т.е. необходимо для нормального процессинга анаболических реакций во всех тканях и органах человека. Основная роль оротовой кислоты – участие в биосинтезе пиримидиновых нуклеотидов уридинмонофосфата и цитидинмонофосфата, что обеспечивает стимуляцию синтеза белковой части организма животных и растений.

Биосинтез оротовой кислоты в естественных условиях осуществляется из аспарагиновой кислоты. Особенно активно метаболические процессы с ее участием протекают в наиболее энергозависимой системе – нервной и органе – сердечной мышце, где ее эффекты характеризуются одновременным повышением синтеза как белка, так и связанной с ним АТФ [39].

В связи с тем, что оротовая кислота является одним из предшественников пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, и тем самым активизирует синтез белковой основы жизненных процессов, она сама и ее соли рассматриваются как вещества, прежде всего оказывающие анаболические эффекты. Поэтому основной сферой ее применения как фармакологического препарата является нарушение белкового обмена, в первую очередь при ослаблении альбуминообразующей функции печени, при дистрофических изменениях в миокарде, развившихся как вследствие патологического процесса (миокардит, инфаркт

миокарда), так и в результате физического перенапряжения (например, у спортсменов), а также как общего стимулятора обменных процессов при иной патологии.

Если в белковом обмене оротовая кислота – один из предшественников пиримидиновых соединений (урацил, тимин, цитозин), то ее участие в метаболизме углеводов заключается во влиянии преимущественно на обмен галактозы. Кроме того, оротовая кислота оказывает достаточно мощное влияние на водно-солевой обмен, что способствует усилению диуреза.

Оротовая кислота принимает участие в синтезе метионина, важной аминокислоты для детоксикационной функции печени, синтезе катехоламинов и нейромедиаторов [48]. Стимулируя обмен белка в организме, она способна нормализовать функцию печени, ускорить восстановление ее клеток после отравлений, в период приема больших количеств лекарственных средств из разных групп, особенно химиотерапевтических, являющихся мощными ингибиторами синтеза белкового обмена и оказывающих цитолитическое действие. Она активизирует регенерацию гепатоцитов при метаболическом синдроме, гепатозах, циррозах печени. Препараты с ее содержанием весьма позитивно сказываются на росте плода при беременности и нарушениях, связанных с угрозой выкидыша.

Наряду с этим очень широко оротовая кислота использовалась как ноотропное средство и не утратила своего значения в комплексном воздействии на мнестические процессы. Особенно это стало важным в период, когда группа ноотропов, которые влияют на обучение, память, активацию и хранение информации, только начинала формироваться – в 60-70-е годы прошлого столетия. Объясня-

лись такие показания для оротовой кислоты, исходя из базовых представлений об одном из возможных механизмов фиксации памятного следа (энграмм памяти) на белковых носителях в клетках коры головного мозга и подкорковых образований (гиппокампа, зубчатой извилины, хвостатого ядра, структур палео- и архикортекса и т.п.).

Оротовая кислота является также активным посредником в метаболизме витаминов, в частности витамина B12 и фолиевой кислоты (BC), необходимых для нормального кроветворения, поэтому ее препараты используются как важные компоненты в комплексном лечении анемий.

Совсем недавние исследования подтверждают участие оротовой кислоты кроме белкового и углеводного также и в регуляции липидного обмена. Клинические наблюдения подтверждают, что она способствует удержанию основного виновника атеросклероза – холестерина в коллоидном состоянии, что, по всей видимости, сможет препятствовать его отложению в сосудистой стенке и противодействовать прогрессированию организации и кальцификации склеротических бляшек [35].

Магнерот®

Объединение двух таких важных для организма компонентов, как магний и оротовая кислота, в одну молекулу оротата магния дало возможность значительно расширить для обобщенной новой молекулы спектр показаний двух отдельных препаратов. Преимущества новой молекулы бесспорны: 1) один препарат оказывает эффекты двух отдельных; 2) совместное действие потенцирует эффекты каждой части молекулы; 3) потенцирование повышает эффективность, но уменьшает отрицательные свойства; 4) пероральный прием новой формулы практически

устраняет слабительный эффект, ограничивавший широкое внедрение перорального приема препарата. Каждый из составных Магнерота и до появления нового препарата в виде оротата магния имел вполне серьезные показания для применения.

Для препаратов магния это: судорожные синдромы; гипомagneмией; гипертонические кризы; ишемии, особенно корональные; гиперацидные гастриты; спазмы гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры; повышенная возбудимость, раздражительность; нарушения диуреза; камнеобразование в мочевыделительной системе.

Для оротовой кислоты это: восстановление и улучшение сократительной функции миокарда; ускорение положительной динамики ЭКГ в постинфарктный период; профилактика застойной сердечной недостаточности; уменьшение уровня общего холестерина; восстановление антитоксической, липолитической и желчеобразующей функции печени; профилактика и лечение гипотрофий.

Для оротата магния (Магнерот®) в составе комбинированной терапии: ишемическая болезнь сердца (ИБС) (в том числе стенокардия, инфаркт миокарда); хроническая сердечная недостаточность II–III ст.; миокардиодистрофия; Mg²⁺-зависимые аритмии, мерцательная аритмия; спастические состояния (в том числе ангиоспазм); гиперлипидемия, дислипидемия; атеросклероз; анемия; заболевания печени (в том числе гепатит, гепатоз) и желчевыводящих путей; интоксикации; дерматозы; гипотрофия алиментарного генеза; прогрессирующая мышечная дистрофия; реконвалесценция; повышенные физические нагрузки.

Но особую важность приобретает использование оротата магния как средства при появляющихся и обнаруживаемых

новых заболеваниях, вызванных прежде всего нагрузками цивилизации: синдром хронической усталости (менеджера, бизнесмена, безработного и т.п.); крампи; нарушения углеводного обмена; сосудистый гомеостаз; антиатерогенное действие; метаболический синдром.

1. Как известно, нынешний век характеризуется почти постоянным присутствием стрессовых ситуаций – хронический стресс, который формируется информационными, психологическими, эмоциональными перегрузками, что, в свою очередь, сопровождается множеством субъективных и объективных симптомов, составляющих множество синдромов: астенический, ипохондрический, неврастенический, различные невроты [22]. Все эти синдромы сопровождаются повышенной утомляемостью, раздражительностью, общей слабостью, снижением или неустойчивостью настроения, снижением работоспособности, концентрации внимания, памяти, нарушением сна, головной болью. Аналогичные субъективные проявления лежат в основе такого диагноза, как «синдром хронической усталости», или «болезнь тысячи наименований». Этот синдром чаще регистрируется у мужчин, как правило, молодого возраста, которые интенсивно работают в сфере бизнеса, а также там, где имеют место интеллектуальные перегрузки, недостаточный отдых, неполноценный отпуск. В результате анализа этих причин возникли термины «болезнь бизнесменов», или «синдром менеджера», а также «головная боль напряжения».

Но синдром хронической усталости может быть вызван также и более серьезными причинами, в частности, он сопровождается иммунодефицитами, в том числе и вызванные ВИЧ, а проявления его начинаются сходны-

ми жалобами. Однако в обоих случаях «болезни тысячи наименований», или хронической усталости, имеется дефицит внутриклеточного магния, что требует пополнения его запасов. Оптимальный выбор в этом случае фокусируется на оротате магния по двум главным причинам: магний обеспечит улучшение сна, полноценность отдыха, уменьшение раздражительности, неустойчивости настроения и тому подобных признаков невроза, в то время как другая составная – оротовая кислота будет способствовать повышению концентрации внимания, улучшению памяти, оптимизации хранения и воспроизведения энграмм памяти, повышению умственной и общей работоспособности.

2. Сегодня клинический опыт свидетельствует, что больные с диабетической полиневропатией, беременные, лица, которые вынуждены длительный период времени выполнять тяжелые физические нагрузки (спортсмены, шахтеры, грузчики и др.), или пациенты, принимающие гипотензивные препараты и диуретики, часто жалуются на внезапные, непроизвольные, болезненные мышечные судорожные сокращения продолжительностью от нескольких секунд до нескольких минут [22]. Эти явления – результат гипомagneмии и гипокалиемии – получили название «кramпи». Алиментарные, или доброкачественные, kramпи наблюдаются после значительной физической нагрузки даже у здоровых людей, хотя в состоянии расслабления они быстро проходят. Но kramпи могут быть одним из первых симптомов при повышенном выведении магния с мочой, а также при гиперпаратиреозе, гиперкальциемии, гипергликемии, тиреотоксикозе. При дефиците магния отмечается дисбаланс кальциево-магневых взаимоотношений в

сторону преобладания кальция, что сопровождается повышенной мышечной возбудимостью, а также рядом проявлений со стороны ЦНС, характерных для гипомagneмией.

Собственные исследования авторов показали, что в комплексном лечении диабетической полиневропатии, компрессионно-ишемической миелорадикулопатии вертеброгенного генеза и хронической сердечной недостаточности с артериальной гипертензией при дополнительном назначении оротата магния на фоне основной этиопатогенетической и симптоматической терапии у 23 пациентов из 25 наблюдаемых уменьшились жалобы на преобладающую симптоматику – судорожные болезненные ощущения в икроножных мышцах. У восьми пациентов kramпи исчезали на 10-12-й день приема таблеток Магнерот®, у семи – на 14-15-й, у пяти оставались до 17-го дня, у троих их частота и интенсивность уменьшились на 18-й день, а двое пациентов не отметили улучшения. Наилучший эффект применения препарата зарегистрирован при дисметаболических полиневропатиях.

Результаты наблюдений также показали, что своевременное адекватное назначение препарата магния в виде оротата уменьшало болевые ощущения и фасцикуляции, которые часто предшествовали kramпи, а также снижало выраженность ирритативных мышечно-тонических синдромов при вертеброгенной патологии.

3. Сахарный диабет независимо от инсулиновой терапии часто сопровождается гипомagneмией. Она даже усиливается при сахарном диабете 2-го типа, который стал частым спутником больных старших возрастов, особенно с кардиоваскулярной патологией [37, 55]. Описаны связь возникновения диабе-

ческой ретинопатии с дефицитом магния и терапевтический эффект от заместительной магниевой терапии [26]. Увеличение летальности диабетиков обнаружено в тех областях США и Канады, где регистрируется низкое содержание магния в питьевой воде. Недостаток магния сопряжен с нарушенной толерантностью к глюкозе [45], а препараты магния способны улучшать инсулинозависимую утилизацию углеводов на фоне меньшей потребности в инсулине и сниженного расходования кислорода при метаболической нагрузке [17, 35]. Поскольку сахарный диабет является нарушением, сохраняющимся в течение всей жизни, предполагается, что оротат магния может стать одним из средств для длительного применения, а также играть роль в профилактике диабетических осложнений, в особенности со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем [17].

4. Клинические проявления магниевых дефицита при сердечно-сосудистой патологии во многом определяются состоянием эндотелия, который играет ключевую роль в сосудистом гомеостазе, в частности, за счет продукции оксида азота и участия в управлении агрегацией тромбоцитов [35]. Доказано, что дефицит ионов магния увеличивает активность тромбоксана A₂, что сопровождается повреждением сосудистой стенки, в репаративном восстановлении которой может принимать активное участие оротовая кислота с магнием. Это определяется существованием линейной корреляции между степенью эндотелийзависимой вазодилатации и концентрацией внутриклеточного Mg²⁺ [21]. В рандомизированном двойном слепом исследовании была изучена эндотелийзависимая дилатация плечевой артерии на фоне приема препарата магния по сравне-

нию с группой контроля [21]. Результаты исследования показали, что через 6 месяцев приема препарата оротата магния этот показатель увеличился на $15,5 \pm 12,0$ % ($p < 0,01$), а у пациентов, входивших в группу контроля, прирост составил только $4,4 \pm 2,5$ % в сравнении с исходным уровнем.

5. Представляет несомненный интерес и вопрос об антиатерогенной активности препаратов магния. Согласно результатам исследований ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities), гипوماгнемия сопровождается развитием ишемической болезни сердца. Подобный вывод был сделан на основании наблюдения 13 922 пациентов на протяжении 4-7 лет с учетом социо-демографических характеристик, вредных привычек, показателей уровня холестерина, фибриногена и других факторов [20, 35]. Исследования показали также, что длительно существующий дефицит магния, особенно на фоне эссенциальной гипертензии, является достоверным фактором риска возникновения острых нарушений мозгового кровообращения [54]. Обнаружилось также, что наиболее выраженный дефицит магния имеется у лиц с повышенным содержанием атерогенных липидов [23]. При дефиците магния в крови повышено содержание триглицеридов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности и, наоборот, снижен уровень липопротеидов высокой плотности. Кровеносные сосуды, снабжающие ткань мозга, чрезвычайно чувствительны к нарушению магниевых балансов в сторону его снижения. Длительный дефицит магния служит одним из пусковых сигналов и является необходимым условием развертывания генетически детерминированной программы и манифестации атеросклероза. В условиях атерогенной диеты недостаток в пище магния способствует прогрессированию скле-

ротического поражения сосудов, и наоборот, назначение магния приводит к регрессированию гиперхолестеринемии [35].

Недостаток магния при сердечной недостаточности свидетельствует в пользу того, что это заболевание является, как правило, результатом прогрессирования ИБС и/или артериальной гипертензии, а также их осложнений [46].

Как известно, кальций и магний в живых организмах во многих процессах являются антагонистами, особенно в нервной системе, где ионы кальция преимущественно активируют внутриклеточные процессы, а ионы магния – тормозят. Однако физико-химии и химии установили, что в присутствии высоких концентраций ионов магния их избыток по-иному формирует образование кристаллов Ca^{2+} . Подобные процессы в последующем были обнаружены и в сложных жидкостях, а также и в пене, где кристаллы карбоната кальция приобретали другое строение и свойства [51]. Интересно, что и в живых тканях повышенные концентрации ионов Mg^{2+} реструктурируют атеросклеротические бляшки с высоким содержанием карбоната кальция (CaCO_3), что значительно облегчает их переход в другие структурные образования. Эти новые структурные образования легче поддаются разрыхлению и выведению из состава бляшек, пропитанных комплексами жиров с белками, нарушающих снабжение подлежащих клеток тканей питательными веществами и окислителем – кислородом. Подобный каскад изменений объясняет существенное уменьшение таких кальциевых бляшек в результате снижения способности их субъединиц к склеиванию [59].

Многие исследователи даже предполагают, что степень гипوماгнемии может служить показателем тяжести сердечно-сосудистых заболеваний и отча-

сти объяснять выраженность их симптоматики [56, 58]. В связи с этим назначение препаратов магния, особенно в комбинации со стимулятором белкового обмена – оротовой кислотой, является целесообразным и вполне оправданным при большей части сердечно-сосудистой патологии.

6. Актуальность лечения сочетанной патологии, в частности большого контингента пациентов, у которых наиболее распространенная патология – артериальная гипертензия сочетается с метаболическим синдромом, не вызывает сомнений. Это подтвердили результаты недавно завершившихся крупных многоцентровых исследований, которые показали тесную взаимосвязь между гипертензией и такими компонентами метаболического синдрома, как ожирение, дислипидемия и гипергликемия [24]. Особенно это касается старших возрастных групп населения, в которых распространенность подобного сочетания превышает 40%. Вместе с тем его стандартное медикаментозное лечение не всегда сопровождается достижением необходимого уровня эффективности, что, естественно, заставляет искать новые подходы для оптимизации борьбы с основными сердечно-сосудистыми факторами риска у данной категории больных. Поэтому перспективным направлением в лечении пациентов с метаболическим синдромом может быть использование препаратов, в состав которых входят микронутриенты (витамины, микроэлементы), большинство из которых не может самостоятельно синтезироваться в организме, а с пищей они поступают в недостаточных количествах. Это предопределяет необходимость их дополнительного, в частности, экзогенного применения в виде лекарственного препарата – оротата магния [3, 17, 22, 24, 35]. ■

*Список литературы
находится в редакции*

РЕВМАТОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА: время перемен



Ревматология – та отрасль казахстанского здравоохранения, которой больше всего «досталось» от лихих перестроечных лет. В результате врачи этой специализации стали у нас в стране, что называется, «штучным товаром». На начало 2010 года в лечебных учреждениях работало всего 79 ревматологов. И это притом, что болезни суставов занимают львиную долю в структуре общей заболеваемости казахстанского населения. К примеру, более 80% людей старше 50 лет страдают заболеваниями суставов. Причем, выявляются они достаточно поздно, когда лечение уже затруднено, и ничем, кроме инвалидности, закончиться не может. По данным НИИ травматологии и ортопедии МЗ РК (г. Астана), в настоящее время только в очереди на операцию по замене суставов стоит около 2000 больных. Из-за отсутствия специализированных врачей лечением остеоартрозов и артритов вынуждены заниматься терапевты, невропатологи, хирурги и травматологи-ортопеды... Но наконец-то «лед тронулся» и для отечественной ревматологии! Этой приятной новостью спешит поделиться с читателями журнала «Человек и Лекарство» главный внештатный ревматолог МЗ РК, генеральный директор Института болезней суставов, директор Общественного объединения врачей-ревматологов Казахстана, доктор медицинских наук Галымжан Асылбекович ТОГИЗБАЕВ.

– До недавнего времени у нас в республике не существовало нормативно-правовой базы для деятельности ревматологов. Начиная с 1999 года, отсутствовали как Положение об организациях ревматологической службы, так и Положение о врачах-ревматологах, а также другие документы, регулирующие деятельность нашей отрасли. Это привело к тому, что казахстанская ревматологическая служба практически была сведена к нулю – в республике на начало 2010 года осталось всего 79 практикующих врачей-ревматологов!

Точкой отсчета для возрождения ревматологии Казахстана стало 14 марта 2011 года. Этим днем датирован приказ Министра здравоохранения РК С. Каирбековой за №132 «Об утверждении Положения об организациях, оказывающих ревматологическую помощь населению Республики Казахстан». Этот документ – основополагающий для всех ревматологов республики, в нем расписан весь механизм оказания ревматологической помощи взрослому и детскому населению республики, все нюансы деятельности казахстанских ревматологов и уровень их квалификации. Согласно этому документу, кабинеты ревматологии теперь должны быть в каждом амбулаторно-поликлиническом учреждении области, города, а в организаци-

ях здравоохранения, оказывающих специализированную и высокоспециализированную стационарную или стационарозамещающую помощь, должны работать ревматологические отделения. В Положении «прописан» механизм амбулаторного стационарного ведения больных, страдающих ревматологическими заболеваниями. И, что особенно важно, в нем очень четко перечислены те болезни, которые должны находиться под кураторством врача-ревматолога. В список ревматологических болезней, с которыми больного должны поставить на диспансерный учет и провести амбулаторное лечение, вошли:

- острая ревматическая лихорадка;
- ревматические пороки сердца;
- остеоартроз с поражением коленных и тазобедренных суставов у лиц трудоспособного возраста;
- остеопороз;
- ревматоидный артрит;
- ювенильный ревматоидный артрит;
- серонегативные спондилоартриты (анкилозирующий спондилит, псориатический и энтероколитический спондилоартриты, реактивные артриты, включая болезнь Рейтера);
- системные заболевания соединительной тка-

ни (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, системная склеродермия, дерматополимиозит, болезнь Шегрена, зонозофильный фасциит, смешанное заболевание соединительной ткани, ревматическая полимиалгия);

- системные васкулиты;
- подагра;
- Лайм-артрит.

Такая конкретика очень важна для практикующих ревматологов. Ведь раньше было как? Если у больного длительно держится температура и есть предположения, что это как-то связано с системным заболеванием соединительной ткани, то все такие случаи «сливались» в ревматологию. Наши немногочисленные специалисты в регионах всегда жаловались на то, что им, при неимоверной нагрузке, постоянно приходилось сталкиваться с непонятными случаями. Теперь у них есть конкретный перечень нозологий, относящихся к ревматологии.

Следующая решенная и тоже очень актуальная проблема, касающаяся нормативно-правовой стороны деятельности казахстанского ревматолога. Если сустав у больного припух, наблюдаются температура, гиперемия, отечность сустава, то ревматолог должен провести пункцию, чтобы вывести эту жидкость из сустава и ввести в него специальные препараты, снимающие воспаление – синовит. После купирования синовита должны вводиться специальные препараты для восстановления баланса синовиальной жидкости в суставе. Во всем мире существует норма, что такими внутрисуставными манипуляциями занимаются только врачи-ревматологи. Нашим же ревматологам это категорически запрещалось! И никаких нормативных документов, которые помогли бы им доказать абсурдность такого подхода, не было. В итоге этими внутрисуставными процедурами занимались все, кроме ревматологов. Мы встречали ревматологических больных из сельских округов, которым местные хирурги ежедневно вводили в сустав гормональные препараты! Делать этого нельзя ни в коем случае, так как сустав из-за многократных введений гормональных препаратов попросту «пересушивается». И тогда, чтобы подстраховаться, участковым ревматологам вообще запретили вводить в сустав что-либо! Сейчас нам предстоит привести в порядок эту чудовищную ситуацию, чтобы грамотно, с точки зрения доказательной, общепринятой в мире практики, лечить больных с заболеваниями суставов. Делать это «на потоке» ни в коем случае нельзя. В изданном Минздравом приказе предусматривается открытие процедурных кабинетов для внутрисуставных и околосуставных манипуляций в поликлинических учреждениях, и это верный подход.

– Галымжан Асылбекович, вот Вы говорили о проблемах лечения ревматологических больных из

глубинки, но, насколько известно, даже в Алматы – экс-столице и крупнейшем мегаполисе, ревматологов в большинстве участковых поликлиник нет, и такого больного просто «футболят» от хирурга к невропатологу и дальше по кругу. А чтобы попасть на консультацию в городской ревматологический центр, приходится записываться в очередь и ждать, когда попадешь на прием к специалисту, по два-три месяца...

– К сожалению, в Алматы у нас до недавнего времени было, действительно, плачевное положение с оказанием ревматологической помощи населению. В двухмиллионном мегаполисе делать ставку на один ревматологический центр – это огромная нагрузка! 23 декабря минувшего года мы проводили республиканское совещание с участием главных ревматологов всех регионов, и на нем самым серьезным образом обсуждалось состояние ревматологической службы, говорилось о необходимости повсеместно открывать кабинеты ревматологии. И вопрос по южной столице обсуждался очень бурно. Главному ревматологу города Алматы было дано поручение обеспечить для каждой поликлиники города должность врача-ревматолога, открыть в каждой ревматологический кабинет.

– Но где взять столько врачей-ревматологов, если их подготовкой и переподготовкой целенаправленно практически никто не занимался? Опять будете кидать клич терапевтам – переучивайтесь?!

– Нет, врачи общей практики нас тут не выручат, да их тоже не хватает. Мы решили пойти по другому пути. Предлагаем стать ревматологами тем врачам-интернам, которые заканчивают сейчас медицинские вузы страны. Благодаря Алматинскому государственному институту усовершенствования врачей, Казахскому национальному медицинскому университету им. С.Д. Асфендиярова, государственным медицинским университетам городов Астана, Семей и Караганда, были проведены курсы по первичной специализации врачей-ревматологов. В результате только за минувший год ревматологический корпус страны прирос сразу 20 ревматологами, и теперь по этой специальности в республике работает уже около ста врачей.

В середине января мы провели круглый стол в управлении здравоохранения Актюбинской области, куда пригласили главного терапевта и ревматолога области, начальника управления лекарственного обеспечения, ревматологов и заведующих терапевтическими отделениями поликлиник, других специалистов здравоохранения области. И поставили перед ними вопрос: в г. Актобе есть свой медицинский университет, почему же в регионе ревматология находится почти на нулевом уровне? Здесь даже «упразд-

нили» главных внештатных специалистов по нашей специальности! Сейчас назначен главный внештатный ревматолог области, который должен собрать вокруг себя единомышленников и возродить ревматологическую службу в Актюбинской области. И здесь в кадровом вопросе ставку сделали на студентов, которые закончили интернатуру местного медуниверситета. Объяснили им, насколько они будут востребованы, как специалисты, если пойдут в ревматологию, как много внимания стало уделяться этой отрасли в последнее время, какие большие у нее перспективы.

Планируем каждый год готовить по 30-50 ревматологов, с тем, чтобы в ближайшие 7-8 лет довести их количество до 500 человек и полностью закрыть дефицит кадров в нашей отрасли. Параллельно будем вести переобучение, повышать квалификацию работающих ревматологов. В ближайшее время отправляем 10 специалистов в российский Институт ревматологии на краткосрочные курсы.

Благодаря предпринятым мерам, в течение прошедших нескольких месяцев отечественная ревматология стала продвигаться вперед семимильными шагами. Например, 8 городских поликлиник Астаны укомплектованы врачами-ревматологами, здесь стали открываться кабинеты ревматологии, и они полностью укомплектованы кадрами. Такие же активные преобразования идут в других регионах. Министерство здравоохранения РК в рамках принятой государственной Программы развития отрасли «Саламатты Қазақстан», активно укрепляет первичное звено здравоохранения. И это вполне обоснованно с точки зрения ревматологии – весь мир лечит своих ревматологических больных на амбулаторном и стационарзамещающем уровне. В стационар их направляют только за высокоспециализированной ревматологической помощью.

– О достойном месте для ревматологии в системе ПМСП Вы рассказали подробно, а вот что касается высокоспециализированной медицинской помощи ревматологическим больным? На что они могут здесь рассчитывать?

– Высокоспециализированной ревматологической помощи в этом, историческом для нашей специальности приказе министра здравоохранения, посвящен отдельный параграф. Она будет оказываться в тех лечебных учреждениях и организациях, где есть соответствующие диагностические и лечебные возможности и, конечно, специалисты высокой квалификации. На данный момент у нас в республике высокоспециализированная и специализированная медицинская помощь определяется по Протоколам диагностики и лечения заболеваний в ревматологии, которые были разработаны в 2003 году. Клинико-затратная группа (это коэффициент, по которому проводится подсчет расходов на один пролеченный случай) по ревматологии сейчас у нас очень низкая – сотые доли процента! В данный момент создана рабочая группа из ведущих ревмато-

логов республики, и ими разрабатываются новые Протоколы диагностики и лечения ревматологических болезней. После этого отправим их в Республиканский центр развития здравоохранения, и совместно с этим центром и Минздравом будем вводить новые протоколы в практику.

Еще одним новшеством станут кабинеты генно-инженерной биологической терапии. Они открываются в организациях здравоохранения, оказывающих многопрофильную специализированную и высокоспециализированную стационарную, а также стационарзамещающую помощь населению, в структуре ревматологических отделений. Здесь больных с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом (болезнь Бехтерева), псориатическим артритом будут лечить биологическими препаратами. Приказом №132 расписан весь механизм их деятельности – где будут проводиться консультации больных, как должен быть оборудован процедурный кабинет для внутривенного введения биологических препаратов, какой должна быть квалификация медицинского персонала. Таким образом, остаточный принцип, по которому раньше относились к ревматологической службе, будет постепенно изживаться из нашей жизни. Это стало возможным, благодаря поддержке государства. Так, сейчас в рамках госпрограммы «Саламатты Қазақстан» реализуется региональный проект «Развитие ревматологической помощи больным остеоартрозом и ревматоидным артритом в Мангыстауской области». В течение года 25 больных ревматоидным артритом будут получать дорогостоящее лечение биологическими препаратами, а 250 больных остеоартрозом – другое, также высокотехнологичное лечение. Такой проект, насколько мне известно, реализуется впервые в центрально-азиатском регионе.

– А каким образом впишется обновленная ревматологическая служба в ЕНСЗ, которая активно внедряется сейчас в отечественное здравоохранение?

– Когда поменяются КЗГ в ревматологии, лечебным учреждениям станет выгодно лечить ревматологических больных, от которых до последнего времени все они старались откеститься. Вместе с ревматологическими больными в клинику «придут» деньги, выделенные из бюджета для их лечения. Исходя из этого, повысится внимание к ревматологии и со стороны менеджеров здравоохранения.

– Все перемены в отечественном здравоохранении сейчас идут под знаком «Саламатты Қазақстан». В чем Вы видите свой вклад в ее реализацию?

– Прежде, чем ответить на этот вопрос, хотел бы обратить внимание на один очень важный момент. Все мероприятия по укреплению здоровья народа были реализованы, благодаря всемерной поддержке Главы государства и казахстанского Правительства. Президент Назарбаев Н.А. в своем Послании народу Ка-

захстана «Социально-экономическая модернизация – главный вектор развития Казахстана» подчеркнул, что одним из важных направлений повышения уровня человеческого потенциала являются повышение доступности и качества оказания медицинских услуг, продвижение здорового образа жизни. В этом направлении мы должны сосредоточить свои усилия. Сейчас реализуется Госпрограмма «Саламатты Қазақстан», в которой мы нашли много точек приложения своим профессиональным силам. Главные наши ипостаси из нее на сегодня – это пункт 82, в которой говорится о создании и усовершенствовании нормативной правовой базы для эффективной работы многих служб здравоохранения, включая и ревматологическую. О нашей деятельности в этом направлении я уже говорил выше. И следующий за ней 83-й пункт – об укреплении материально-технической базы организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь ревматологическим больным. На 2011-12 годы мы запланировали введение в работу физиотерапевтического комплекса для больных ревматологического профиля, которыми хотим оснастить все регионы. Главная наша задача при этом была сократить при лечении ревматологических заболеваний количество принимаемых больным нестероидных противовоспалительных препаратов. Они уменьшают боль, и все наши коллеги просто обожают назначать их ревматологическим больным. Полностью отказаться от них, конечно, невозможно, но мы призываем к осторожности при их назначении и применении. Сейчас мы через республиканский трансферт получаем эти физиотерапевтические комплексы, в который входит лазер, ультразвук, магнит, лечение холодом и жаром и другие манипуляции, чтобы для каждого больного можно было подобрать индивидуальное лечение. Эти комплексы уже закуплены и осваиваются практически во всех регионах страны. Это хорошие сдвиги.

Следует также иметь в виду, что такие ревматические болезни, как системная красная волчанка, системная склеродермия и другие системные заболевания соединительной ткани являются социально значимыми болезнями. Во всем мире эти заболевания по уровню тяжести и затратам на лечение приравниваются к онкологическим. Системные поражения соединительной ткани включены в специальное Постановление Правительства РК от 2009 года.

Но при всем этом статистика по таким заболеваниям раньше у нас была, скажем так, не совсем корректна. Есть два самых распространенных заболевания, по которым можно судить об уровне заболеваемости населения ревматологическими болезнями – это остеоартроз и остеопороз. Остеоартрозом страдает от 0,8-1% населения, это мировая статистика. В Казахстане живет около 16 миллионов человек, следовательно, около полутора миллионов страдают остеоартрозом.

Распространенность остеопороза среди популяции, опять-таки по мировым тенденциям, составляет от одного до 1,3%. Таким образом, получается, что в

Казахстане этими двумя недугами страдает примерно три миллиона человек! Но в статформе №12, по которой мы отчитываемся за свою деятельность, понятия остеоартроза и остеопороза вообще не было, только гонартроз, коксартроз и псевдоартроз. Больные артрозом или деформирующим остеоартрозом из общемедицинской статистики попросту «вылетели»! Следовательно, нет и настороженности среди населения по поводу этих заболеваний и их последствий, которые достаточно тяжелые. По мировым данным, более 80% людей старше 50 лет страдают заболеваниями суставов. Но многие наши больные не обращаются к врачам, пока не начинается деформация суставов и они становятся практически инвалидами. Но даже в этом случае врачи не ставят их на диспансерный учет. За таких больных никто ни с кого не спрашивает! Хотя проблема эта – актуальнейшая. В очереди на эндопротезирование суставов сейчас стоит около пяти тысяч казахстанцев. Это большое количество, и это прямое упущение прежней ревматологической службы.

Но теперь ситуация коренным образом меняется. И мы очень благодарны нынешнему руководству Минздрава, что оно поддерживает ревматологическую службу страны. В лице министра Салидат Зекееновны Каирбековой мы нашли единомышленника во многих наших начинаниях. Во-первых, по ее инициативе значительно повышен статус главных внештатных специалистов по различным отраслям здравоохранения, право голоса получили общественные объединения. Таким образом, мы самым активным образом участвуем в происходящих в отрасли реформах. Например, меня, как главного внештатного ревматолога республики, и наши отраслевые НПО привлекают к разработке нормативно-правовых документов, регулирующих деятельность ревматологической отрасли. Сейчас мы подготовили проект приказа Минздрава по ревматоидному артриту и другим воспалительным артритам. В нем в соответствии с действующим в республике законодательством и рекомендациями ведущих ревматологических ассоциаций мира, прописан весь порядок оказания медицинской помощи таким больным. По созданному нами алгоритму теперь будут лечиться все больные ревматоидным и другими воспалительными артритами в республике, независимо от того, живет он в глубинке или столице.

С этого года остеоартроз и остеопороз включены в отчетно-статистическую форму. Теперь, я надеюсь, мы сможем увидеть реальную картину заболеваемости данных нозологий. Как и во всем мире, остеоартроз и остеопороз ревматологи должны лечить, начиная с первой стадии по третью стадию. На третьей стадии болезни при сохраненной хрящевой ткани рекомендуется проводить артроскопию сустава. Третьи и четвертые стадии этих болезней лечатся ревматологами совместно с травматологами, так как здесь уже речь идет об эндопротезировании суставов. Но если больной отказывается от хирургического вмешательства, лечить его, по тому же приказу Минздрава, должен

ревматолог. То есть теперь процедура ведения такого больного расписана до мелочей. Отрадно, что сейчас налаживается коллективная ответственность за нашего больного между ревматологами и травматологами-ортопедами. 26 октября в Кызылорде должна пройти республиканская конференция ревматологов и травматологов-ортопедов. Впервые в истории отечественной медицины они сядут за общий стол и выработают совместные действия по лечению и реабилитации ревматологических больных.

– Чтобы не гонять такого больного, уже с трудом ковыляющего, хромающего, по разным клиникам, может быть, имеет смысл создавать какие-то специализированные центры, чтобы диагностировать и лечить его в одном месте?

– Такие центры очень нужны, и их можно уже сейчас открывать при помощи государственно-частного партнерства. О необходимости такого партнерства часто говорит Президент страны. Ведь у государства, даже очень сильного, не могут сразу дойти руки до всех проблем здравоохранения, и ГЧП в таком случае – как волшебная палочка. Скажу больше – такие центры уже есть, в Алматы это – Институт болезней суставов, на юге страны – Медицинский центр болезней суставов города Шымкента. В них работают ревматологи, врачи-реабилитологи, консультируют травматологи. Здесь оказывается амбулаторная и стационарзамещающая специализированная помощь.

– Южно-Казахстанская область, как, впрочем, и Алматинская, по уровню заработной платы находятся на одной из нижних строчек. Найдут ли живущие здесь люди достаточно денег на лечение в частных центрах?

– Шымкентский центр сейчас получил государственный заказ на лечение около 400 больных, то есть, ревматических больных будут лечить за счет бюджетных средств. На долечивание сюда, на дневной стационар и под амбулаторное наблюдение, направляют больных после курса лечения в ревматологическом отделении областной больницы. Такая преимущество в духе Единой национальной системы здравоохранения. А во-вторых, всегда надо помнить, что эндопротезирование во много раз дороже, чем лечение консервативными методами на начальных этапах. Учиться считать в условиях рынка приходится всем, и менеджерам от здравоохранения, и самим больным. Сейчас решается вопрос об открытии в Астане медицинского Центра болезней суставов, по принципу государственно-частного партнерства. Решается вопрос о создании такой же специализированной клиники в Караганде. И я надеюсь, опыт государственно-частного партнерства в ревматологии возьмут на вооружение и другие менеджеры здравоохранения.

Кроме того, Министерством здравоохранения принят приказ №786 по гарантированному объему бесплатной медицинской помощи на амбулаторном уровне. В прошлые годы ревматология не имела возможности активно участвовать в таких программах. Теперь мы включили в нее такие заболевания, как ревматоидный артрит, ювенильный артрит (у детей), остеоартроз коленных и тазобедренных суставов, системная красная волчанка.

На нашем совещании в декабре прошлого года со всеми главными ревматологами регионов мы обсудили вопрос о механизме наших действий в рамках ГОБМП. Врач-ревматолог или терапевт выписывает пациенту лекарство на ранней стадии болезни, тот идет с ним в ближайшую аптеку, берет нужное лекарство – бесплатно! – и тут же, в поликлинике, получает необходимые процедуры. Сейчас в областях мы отработываем механизм предоставления таких услуг, и в дальнейшем будем мониторить ситуацию. Наша задача – не допустить, чтобы ревматологические больные становились инвалидами, остановить болезнь в ранней стадии, сохранить работоспособность и радость жизни таким больным.

– Каким образом казахстанская ревматологическая наука помогает Вам в решении поставленных перед ревматологической отраслью ответственных задач?

– В нашей деятельности идем буквально «рука об руку» с ревматологической наукой, и не только отечественной, но и мировой. По-иному сегодня, в век информационного бума и высоких медицинских технологий диагностики и лечения, нельзя работать. До того, как принять решение о любых преобразованиях в казахстанской ревматологии, мы обязательно изучаем мировой опыт, активно сотрудничаем в этом плане с Американской коллегией ревматологов, Британского общества ревматологов, Европейской лиги ревматологов и Ассоциации ревматологов России.

В данный момент, к примеру, включились в международное ретроспективное исследование по системной красной волчанке, и это происходит впервые в Казахстане. По его завершении будем участвовать в проспективном исследовании такого же уровня и по той же тематике. Такие мероприятия позволяют нам использовать в нашей деятельности лучший мировой опыт, опираться на самые авторитетные исследования, что, в общем итоге, послужит благородной задаче – вывод отечественной ревматологии из длительного застоя, переход ее в число прогрессивных и эффективных отраслей казахстанского здравоохранения.

– Спасибо за интервью, Галымжан Асылбекович! Успехов Вам в служении отечественной ревматологии!

Беседовала Нагима Тленчиева



Институт болезней суставов, г. Алматы, Казахстан

Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН,
г. Москва, Россия

Ассоциация ревматологов России

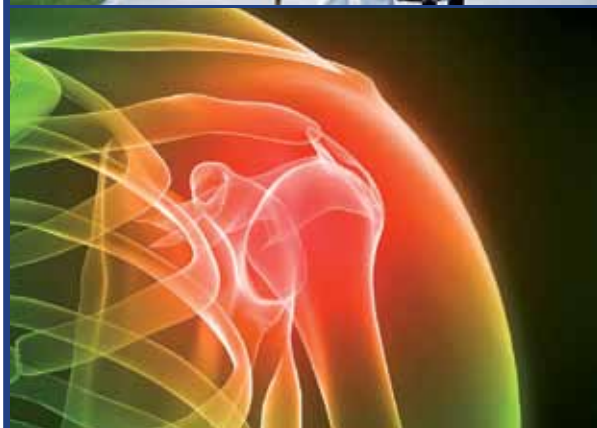
Ассоциация ревматологов Центральной Азии

Общественное объединение

«Врачей – ревматологов Казахстана»

I ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС РЕВМАТОЛОГОВ

**15-17 мая 2012 года
Алматы**



По вопросам участия, обращайтесь:

**Республика Казахстан, г. Алматы,
пр. Гагарина 206 б**

**Общественное объединение «Врачей
ревматологов Казахстана»**

Институт болезней суставов

Телефон: +7 (727) 246 53 58, 246 53 59.

Факс: +7 (727) 246 51 61

E-mail: congress@joint.kz

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан

от 14 марта 2011 года № 132

Об утверждении Положения об организациях, оказывающих ревматологическую помощь населению Республики Казахстан

В соответствии с подпунктом 1) пункта 3 статьи 32 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения» и в целях совершенствования оказания ревматологической помощи населению Республики Казахстан ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить прилагаемое Положение об организациях, оказывающих ревматологическую помощь населению Республики Казахстан.

2. Начальникам управлений здравоохранения областей и городов Астаны, Алматы (по согласованию) принять к руководству настоящий приказ и обеспечить:

1) организацию и оказание ревматологической помощи (взрослому и детскому) населению Республики Казахстан;

2) открытие кабинета ревматолога и отделение ревматологии при медицинских организациях;

3) своевременную диагностику ревматической патологии у детей и взрослых современными методами;

4) представление ежегодной информации до 25 декабря отчетного года о ходе выполнения настоящего приказа главному внештатному ревматологу Министерства здравоохранения Республики Казахстан (Тогизбаев Г.А.).

3. Департаменту организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Казахстан (Тулегалиева А.Г.) обеспечить государственную регистрацию настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан.

4. Департаменту юридической службы Министерства здравоохранения Республики Казахстан обеспечить официальное опубликование настоящего приказа после его государственной регистрации в Министерстве юстиции Республики Казахстан.

5. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на Вице-министра здравоохранения Республики Казахстан Байжунусова Э.А.

6. Настоящий приказ вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования.

Министр здравоохранения РК С. Каирбекова

Утверждено
приказом Министра здравоохранения
Республики Казахстан
от 14 марта 2011 года № 132

Положение об организациях, оказывающих ревматологическую помощь населению Республики Казахстан

1. Общие положения

1. Настоящее положение об организациях оказывающих ревматологическую помощь населению Республики Казахстан (далее – Положение) определяет задачи, функции, правовые и организационные основы деятельности организаций, оказывающих ревматологическую помощь населению Республики Казахстан независимо от форм собственности.

2. В данном положении используются следующие определения: профилактика – комплекс медицинских и немедицинских мероприятий, направленных на предупреждение возникновения заболеваний, прогрессирования на ранних стадиях болезней и контролирование уже развившихся осложнений, повреждений органов и тканей; ревматические болезни – это группа заболеваний, протекающих преимущественно с системным или локальным поражением соединительной ткани. К ним относятся болезни с преобладающим поражением суставов; васкулиты и диффузные заболевания соединительной ткани; истинный ревматизм; генно-инженерная терапия – совокупность генно-инженерных (биотехнологических) и медицинских методов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат соматических клеток человека в целях лечения заболеваний.

3. Организации, оказывающие ревматологическую помощь (взрослому и детскому) населению создаются в целях своевременного проведения мероприятий, направленных на выявление, лечение и медицинскую реабилитацию ревматологических больных.

4. Работу организаций, оказывающих ревматологическую помощь (взрослому и детскому) населению, координирует главный внештатный специалист ревматолог (республики, области, города).

5. Ревматологическая помощь включает в себя своевременное выявление, лечение, медицинскую реабилитацию ревматологических больных.

6. Ревматологическая помощь (взрослому и детскому) населению оказывается в форме консультативно-диагностической и (или) стационарной медицинской помощи.

7. Настоящее Положение разработано в соответствии с Кодексом Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения».

2. Основные задачи и функции организаций, оказывающих ревматологическую помощь

8. Основными задачами организаций, оказывающих ревматологическую помощь населению, являются:

- 1) организация и проведение мероприятий, направленных на профилактику ревматических болезней среди детей и взрослых;
- 2) ранняя диагностика ревматических болезней, путем современных методов диагностики;
- 3) лечение больных ревматологическими заболеваниями в соответствии с протоколами оказания ревматологической помощи;
- 4) реабилитация детей и взрослых с ревматическими заболеваниями.
- 5) совместно с организациями первичной медико-санитарной помощи, центрами формирования здорового образа жизни и общественными объединениями ревматологов проводить мероприятия по первичной профилактике ревматических болезней.

9. При подозрении или в случае выявления ревматических заболеваний или их обострении, врачи-терапевты, врачи педиатры, врачи общей практики (семейные врачи) и врачи других специальностей направляют больных на консультацию и на лечение в кабинет врача-ревматолога или в отделение ревматологии.

3. Структура организаций оказывающих ревматологическую помощь

10. На базе организации здравоохранения (области, города), оказывающей специализированную или высокоспециализированную амбулаторно-поликлиническую помощь создаются кабинеты ревматолога.

11. На базе организации здравоохранения (области, города), оказывающей специализированную или высокоспециализированную стационарную или стационарозамещающую помощь создаются ревматологические отделения.

§ 1. Кабинет ревматолога

12. Кабинет ревматолога создается на базе организации здравоохранения (области, города), оказывающей специализированную или высокоспециализированную амбулаторно-поликлиническую помощь для оказания ревматологической помощи детскому и взрослому населению.

13. На должность врача-ревматолога кабинета назначается специалист, соответствующий квалификационным требованиям, с высшим медицинским образованием, по специальности «ревматология», прошедший усовершенствование по вопросам внутрисуставной и околосуставной диагностики и введения лекарственных препаратов.

14. Медицинский персонал кабинета ревматолога осуществляет:

- 1) консультативно-диагностическая и лечебная по-

мощь при ревматических болезнях (взрослых и детских);

- 2) отбор и направление больных с ревматическими болезнями (взрослых и детей) на стационарное лечение;
- 3) отбор и направление больных с ревматическими болезнями в установленном порядке на оказание высокоспециализированной медицинской помощи;
- 4) амбулаторное ведение и диспансерное наблюдение больных (взрослых и детей), страдающих следующими ревматическими болезнями: острая ревматическая лихорадка, ревматические пороки сердца, остеоартроз с поражением коленных и тазобедренных суставов у лиц трудоспособного возраста, остеопороз, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартриты (анкилозирующий спондилит, псориатический и энтероколитический спондилоартриты, реактивные артриты, включая болезнь Рейтера), системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, системная склеродермия, дерматополимиозит, болезнь Шегрена, эозинофильный фасциит, смешанное заболевание соединительной ткани, ревматическая полимиалгия), системные васкулиты, подагра, Лайм-артрит;
- 5) осуществление диагностических и лечебных внутрисуставных и околосуставных манипуляций;
- 6) направление больных с ревматическими болезнями на реабилитацию и санаторно-курортное лечение;
- 7) осуществление экспертизы временной нетрудоспособности к работе или учебе;
- 8) своевременное направление больных (взрослых и детей) с ревматическими болезнями на медико-социальную экспертизу;
- 9) организационно – методическая помощь и участие врача-ревматолога в диспансеризации населения (взрослых и детей) региона;
- 10) участие в организации и работе школ больных с ревматическими болезнями (остеоартрозом, остеопорозом, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом, системной красной волчанкой и другими системными поражениями соединительной ткани, подагрой);
- 11) внедрение в практику новых методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации ревматологических больных (взрослых и детей);
- 12) участие в мероприятиях по повышению квалификации по ревматологии врачей ревматологов (взрослых и детских), участковых терапевтов и педиатров, врачей общей практики и семейных врачей, а также с редного медицинского персонала;
- 13) ведение учетной и отчетной документации, представление отчетов о деятельности в порядке, установленном законодательством.
15. Кабинет врача – ревматолога обеспечивается минимальным перечнем оборудования согласно приложению 1 к настоящему Положению.

§ 2. Ревматологическое отделение

16. Оказание ревматологической помощи производится в организациях здравоохранения, оказывающих многопрофильную специализированную или высокоспециализированную стационарную или стационарозамещающую помощь (взрослому и детскому) населению (республики, области, города, района).

17. Для дифференциальной диагностики, выработки тактики и проведения необходимого специализированного лечения, при невозможности оказания эффективной медицинской помощи в кабинете врача-ревматолога, больные направляются в ревматологическое отделение медицинской организации.

18. Ревматологическое отделение возглавляет заведующий, назначаемый на должность руководителем медицинской организации, в составе которой создано данное отделение.

19. Медицинский персонал ревматологического отделения (взрослое и детское) осуществляет:

- 1) оказание диагностической, лечебной и профилактической помощи больным с ревматическими болезнями, в соответствии с протоколами оказания ревматологической помощи;
- 2) проведение лабораторной и инструментальной диагностики и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями;
- 3) осуществление госпитального этапа реабилитации ревматологических больных, включая пациентов, перенесших хирургические вмешательства на суставах;
- 4) отбор и направления больных с ревматическими болезнями на оказание высокоспециализированной медицинской помощи в установленном порядке;
- 5) участие в экспертизе временной нетрудоспособности к работе или учебе;
- 6) разработка и проведение мероприятий по улучшению и внедрению новых методов диагностики, лечения, диспансеризации и профилактики ревматических заболеваний;
- 7) внедрение и ведение обучающих программ для больных с целью профилактики ревматических заболеваний;
- 8) участие в процессе повышения профессиональной квалификации персонала многопрофильного стационара по вопросам диагностики и оказания медицинской помощи в области ревматических заболеваний;
- 9) оказание консультативной помощи врачам других отделений стационара в вопросах профилактики, диагностики и лечения ревматических болезней;
- 10) освоение и внедрение в практику новых методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных ревматическими болезнями;
- 11) ведение учетной и отчетной документации, представление отчетов о деятельности в установленном законом порядке, сбор данных для регистров, ведение которых предусмотрено законодательством.

20. Ревматологическое отделение может использоваться в качестве клинической базы образовательных организаций среднего, высшего и дополнительного профессионального образования, а также научных организаций.

21. При ревматологическом отделении создается процедурный кабинет для внутрисуставных манипуляций, осна-

щенный согласно приложению 2 к настоящему Положению;

22. При организациях здравоохранения, оказывающих многопрофильную специализированную или высокоспециализированную стационарную помощь населению (республики, области, города, района) в структуре ревматологического отделения (взрослого и детского) создается кабинет генно-инженерной терапии для проведения генно-инженерной терапии биологическими препаратами.

23. На должность врача кабинета генно-инженерной терапии биологическими препаратами назначается специалист, соответствующий квалификационным требованиям, с высшим медицинским образованием, по специальности «ревматология», прошедший усовершенствование по вопросам терапии биологическими препаратами.

24. Кабинет генно-инженерной терапии биологическими препаратами включает помещение для консультативного приема, процедурный кабинет для длительного внутривенного введения биологических препаратов, оснащенный медицинским оборудованием согласно приложению 3 к настоящему Положению.

25. Медицинский персонал кабинета генно-инженерной терапии биологическими препаратами осуществляет:

- 1) проведение генно-инженерной терапии биологическими препаратами больных по медицинским показаниям;
- 2) анализ эффективности и переносимости генно-инженерной терапии биологическими препаратами;
- 3) осуществление информационного обеспечения специалистов и пациентов по различным аспектам генно-инженерной терапии биологическими препаратами;
- 4) осуществление консультативной деятельности по вопросам генно-инженерной терапии биологическими препаратами;
- 5) внедрение современных методов генно-инженерной терапии биологическими препаратами при ревматических болезнях;
- 6) участие в разработке и реализации региональных программ и иных документов по охране здоровья населения;
- 7) оказание организационно-методической и консультативной помощи медицинским организациям по вопросам генно-инженерной терапии биологическими препаратами;
- 8) ведение учетной и отчетной документации, представление отчетов о деятельности в установленном порядке, сбор данных для регистров, ведение которых предусмотрено законодательством.

26. Больные, нуждающиеся в эндопротезировании, по медицинским показаниям направляются на консультацию к врачу-травматологу-ортопеду для определения последующей тактики ведения больного.

27. Больные с приобретенными пороками сердца, нуждающиеся в кардиохирургической операции, направляются на консультацию к врачу кардиохирургу для определения последующей тактики ведения больного.

28. В случае если проведение медицинских манипуляций, связанных с оказанием помощи (взрослым и детям) больным с ревматическими болезнями, может повлечь возникновение у пациента болевых ощущений, такие манипуляции проводятся с обезболиванием.

Республиканское совещание главных внештатных ревматологов регионов

В конце декабря 2011 года в Институте болезней суставов в Алматы, впервые за последние годы, прошло республиканское совещание главных внештатных ревматологов Казахстана.

В повестку дня было вынесено обсуждение проекта приказа министра здравоохранения РК «Порядок оказания медицинской помощи больным ревматоидным артритом в Республике Казахстан».

В начале встречи коллег по ревматологическому цеху поприветствовал генеральный директор Института болезней суставов, главный внештатный ревматолог Минздрава РК, директор общественного объединения «Врачей ревматологов Казахстана», доктор медицинских наук Тогизбаев Г.А.

В своем выступлении руководитель ревматологической службы страны рассказал коллегам о перспективах и основных направлениях развития ревматологической помощи в 2012 году.

О проделанной за минувший год работе отчитались все главные внештатные ревматологи областей и городов.

Далее состоялся обстоятельный, профессиональный разговор об основных проблемах организации помощи больным ревматоидным артритом в Казахстане. Докладчики – заведующая кафедрой амбулаторной терапии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, д.м.н., профессор Исаева Б.Г. и заведующий отделением ревматологии ГМУ г. Семей, к.м.н. Омарбекова Ж.Е., посвятили свои выступления клиническим основам медицинской помощи больным РА.

С российским опытом генно-инженерной биологической терапии больных ревматоидным артритом казахстанских коллег познакомила ведущий специалист по биологической терапии России из Института ревматологии РАМН, д.м.н., профессор Лукина Г.В.

Оценку риска биологической терапии для больных туберкулезом дал в своем докладе «Новые лекарства – старые опасности» известный фтизиатр, профессор, академик АМН Казахстана Муминов Т.А.

С убедительными примерами из собственной врачебной практики и обобщением общепринятых в мире методик говорила о проблемах безопасности биологической терапии заместитель директора по науке НИИ онкологии и радиологии МЗ РК, д.м.н. Есентаева С.Е.

Вопросам партнерства и взаимодействия в развитии ревматологической службы Республики Казахстан

посвятила свое выступление глава представительства Хоффманн-Ля Рош Алимбекова Б.И.

После детального обсуждения повестки дня было решено, что в проекте приказа «Порядок оказания медицинской помощи больным ревматоидным артритом в Республике Казахстан» обязательно должны найти отражение высокотехнологичные методы, предназначенные для лечения ревматологических заболеваний. Речь идет о создании на базе организаций здравоохранения области, города, оказывающих на стационарозамещающем уровне специализированную или высоко-специализированную амбулаторно-поликлиническую помощь, кабинетов генно-инженерной терапии для проведения генно-инженерной терапии ревматоидного артрита биологическими препаратами. Участники разговора отметили, что необходимо как можно быстрее решить вопросы по оказанию высокотехнологической стационарозамещающей ревматологической помощи по регионам. Они призвали уделить больше внимание постдипломному образованию врачей-ревматологов, обучать молодых врачей-ревматологов за счет средств из местных бюджетов.

Предложено разработать и создать единый регистр больных ревматоидным артритом в Казахстане, регулярно проводить круглые столы в регионах с участием ведущих ревматологов страны, открывать школы ревматологов, оказывать всемерную поддержку молодым врачам-ревматологам.

Главным «ориентиром» в работе по созданию в Казахстане эффективной системы медицинской помощи больным с ревматоидным артритом, по мнению участников встречи, должен стать приказ Министра здравоохранения РК «Порядок оказания медицинской помощи больным ревматоидным артритом в Республике Казахстан». Для каждого ревматолога республики он должен стать «настойной книгой», каждый из них должен внести свой толику труда и профессионального умения в его успешную реализацию.

Главным ревматологам регионов предложено ежемесячно предоставлять отчеты главному внештатному ревматологу Минздрава РК – Тогизбаеву Г.А. Такой конкретный подход к делу позволит не терять времени даром, и уже в ближайшем времени создать в республике эффективную и современную систему оказания помощи больным с ревматоидным артритом.

В настоящее время проект приказа находится на согласовании в министерстве здравоохранения. ■

Антология болевого синдрома в ревматологии

*Закрутите тиски как можно туже – получится остеоартроз.
А теперь сделайте еще один оборот – получится подагра.*

Автор неизвестен

Воспалительные и дегенеративные заболевания суставов и позвоночника, миозиты, синовиты, бурситы, тендовагиниты и периартриты различных локализаций в наше время находятся на четвертом месте после болезней кровообращения, дыхания и пищеварения. В практике терапевта больные с заболеваниями опорно-двигательного аппарата встречаются достаточно часто. По данным ВОЗ, свыше 4% населения земного шара страдают различными заболеваниями суставов и позвоночника.

По статистическим данным 58-84% людей хотя бы раз испытывали боль в спине, 17% страдают хроническими болями в пояснице, 11% испытывают серьезную социальную дезадаптацию вследствие болевого синдрома, около 20% населения страдает остеоартрозом и примерно 1% ревматоидным артритом, более 15% пациентов, которые впервые обращаются к врачу, предъявляют жалобы на боли в суставах и позвоночнике.

Более 30% случаев временной нетрудоспособности и 10% случаев инвалидизации больных связаны с ревматическими заболеваниями. В настоящее время костно-мышечная патология стала в центре внимания всей мировой научной общественности.

Известно, что основным признаком, объединяющим ревматические заболевания, является болевой синдром в суставах и позвоночнике различной степени выраженности.

Одним из болевых синдромов является боль в спине вертеброгенного (дорсопатии) и невертеброгенного генеза.

Дорсопатия – это болевые синдромы в области туловища и конечностей невисцеральной этиологии, которые связаны с дегенеративными процессами в по-

звоночнике.

Одним из ярких представителей группы дорсопатий является спондилоартроз. Это разновидность артроза с той лишь разницей, что дегенеративный процесс затрагивает межпозвонковые суставы, которые, как, например, коленные суставы, являются обычными суставами, покрыты гиалиновым хрящом. Большой процент жалоб в пожилом возрасте приходится на болевой синдром в области поясницы – это спондилоартроз. При артрозе межпозвонковых суставов боль преимущественно двусторонняя и локализуется паравертебрально (при дискогенной – боль по средней линии). Болевой синдром усиливается при длительном стоянии и разгибании и уменьшается при ходьбе и сидении.

При остеоартрозе боль преимущественно локализуется в крупных суставах – тазобедренных, коленных, усиливается при физической нагрузке (особенно мучителен для таких пациентов спуск по лестнице) и ослабевает в покое. Характерны «стартовые» боли в начале движения, которые при продолжении движения уменьшаются. Утренняя скованность в суставах длится не более 30-40 минут.

Рентгенологически процесс дегенерации хрящей при остеоар-

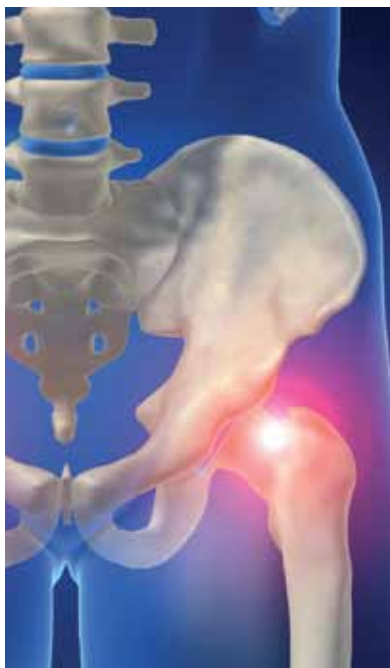
трозе подобен процессу, происходящему при спондилоартрозе:

- Субхондральный склероз суставных поверхностей
- Сужение суставной щели, изменение ее формы (анкилозов нет!!)
- Наличие остеофитов++ – костных разрастаний в зоне сустава.

Следующим заболеванием с типичным болевым синдромом является подагрический артрит. Заболевание наиболее распространено из всех солевых артропатий.

Подагра в истории известна давно. Она считалась болезнью аристократов, так как только богатые люди могли себе позволить ежедневно питаться мясом, пить вино, употреблять изысканные заморские продукты. Болезнь поселялась в замках и дворцах, преследуя их обитателей, пытавшихся безуспешно от нее избавиться. Так, знаменитый фламандский живописец Питер Поль Рубенс (1577-1640) жестоко страдал от подагры, сделавшей его жизнь невыносимой.

Это заболевание связано с нарушением пуринового обмена и накоплением мочевой кислоты и ее солей – уратов в организме. Приступ подагры развивается



остро, чаще всего ночью или под утро, в покое, когда уменьшается гидратация тканей и скорость диффузии уратов из синовиальной жидкости в кровь, вследствие этого происходит насыщение суставной жидкости солями мочевой кислоты.

Сустав пронизывает острая жгучая боль, появляется припухание (чаще процесс локализуется в первом плюсне-фаланговом суставе, но могут вовлекаться и другие). У 15-20% подагра дебютирует с поражения других суставов ног: 2-4 плюсне-фаланговых, голеностопного, коленного и, как исключение, суставов рук (отсюда и название болезни, которое в переводе с греческого означает «капкан для ноги»: *podos* – стопа, нога; *argo* – капкан). В 5% случаев наблюдается полиартикулярное начало заболевания. Появляется покраснение кожи (часто это вводит в заблуждение врача так, как гиперемия похожа на флегмону). Сустав горячий на ощупь, характерна субфебрильная температура тела (температуру могут ошибочно принять за проявление ОРВИ). При хроническом течении заболевания появляются тофусы, которые можно увидеть в виде узлов под

кожей – это отложения мочевой кислоты. Локализируются они в области локтевых суставов, плюсне-фаланговых суставов, ахилловых сухожилий, на тыле кисти, в области ушной раковины.

Сегодня главенствующую роль в лечении болевого синдрома при ревматологических заболеваниях принадлежит нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Это слабые органические кислоты, которые в организме человека связываются с белками плазмы, преимущественно с альбуминами. Самым важным свойством НПВП, благодаря которому они имеют такую популярность, является то, что они накапливаются преимущественно в воспаленных тканях, синовиальных жидкостях.

Нестероидные противовоспалительные препараты начали использоваться еще в древние времена. Гиппократ, Цельс, Гален и многие средневековые травники оставили письменные свидетельства использования отваров коры ивы и других растений, содержащих салицилаты, для лечения лихорадки, уменьшения интенсивности болевого синдрома. Во времена Древней Руси бабки-

знахарки давали женщинам отвар коры ивы для уменьшения регулярных месячных болей, а также как обезболивающее средство во время родов.

Хотелось бы отметить несколько важнейших исторических дат из истории НПВС.

В 1826 году был впервые выделен салицилин, который является основой салицилатов.

В 1838 году из салицилина выделена салициловая кислота, это было рождение первого нестероидного препарата.

Намного позднее, в 1853 году, был впервые синтезирован ацетилсалицилат, но его не использовали до конца девятнадцатого века, пока однажды сотрудник одной крупной фармацевтической компании не попробовал применить этот препарат для лечения своего отца, страдавшего ревматоидным артритом, и получил положительный противовоспалительный и обезболивающий эффект. С тех пор, благодаря своим незаменимым свойствам, нестероидные противовоспалительные препараты стали важным звеном в лечении ревматологических заболеваний и не только.

НПВС имеют ряд полезных эффектов:

- Анальгетический – при острых болях он сравним с таким эффектом у наркотиков (в терапевтических дозах);
- Жаропонижающий – ингибируют простагландины в центральной нервной системе, снижая лихорадку;
- Противовоспалительный;
- Антитромботический – уменьшают агрегацию тромбоцитов путем блокирования продукции тромбоксана А₂ (фактор активации тромбоцитов), тем самым блокируя первую ступень процесса коагуляции.

В последние годы основное внимание фармацевтов было привлечено к созданию не столь эффективных, сколь безопасных НПВП. Учитывался тот фактор, что у пациентов, принимающих НПВП возникали гастроэнтерологические побочные эффекты (34-36% пациентов), а у 15% – более тяжелые осложнения (перфорации, язвы и кровотечения). Работа над безопасным препаратом продолжалась и, наконец, он был создан.

В 1995 году «МОВАЛИС» (оригинальный препарат фирмы Boehringer Ingelheim) был впервые выведен на рынок, и вскоре его применяли 70 млн. пациентов в 100 странах мира. Препарат оказывает выраженное противовоспалительное, обезболивающее, жаропонижающее действие. Механизм действия данного препарата состоит в том, что он способен блокировать синтез медиаторов воспаления – простагландинов.

Препарат не влияет на агрегацию тромбоцитов, то есть не вызывает повышенное тромбообразование в отличие от других селективных ингибиторов ЦОГ-2, не влияет он и на длительность кровотечения.

МОВАЛИС (мелоксикам) от-



личается от других препаратов низким количеством побочных действий со стороны желудочно-кишечного тракта (язвы, кровотечения). Назначая его в терапевтических дозах, врач может не опасаться за осложнения при лечении.

Препарат хорошо всасывается из ЖКТ независимо от приема пищи. Его биодоступность около 89%, но препарат необходимо применять не менее 3-5 дней, так как именно в течение этого периода, достигается равновесная концентрация препарата в крови, что и дает необходимый противовоспалительный эффект. МОВАЛИС легко проникает в суставную жидкость – это весьма важный фактор лечения. Препарат хондронейтрален, то есть не обладает токсическим действием на суставной хрящ – это также важнейший фактор.

Период полувыведения препарата – 20 часов, это удобно, так как препарат можно применять 1

раз в день. Эффект от перорального приема начинается через 4-5 часов, но если есть необходимость в быстром обезболивании, можете порекомендовать пациенту инъекционную форму препарата. Она отличается тем, что эффект развивается уже через 30-40 минут.

Дозировки препарата отличаются в зависимости от патологии: при слабом болевом синдроме рекомендуется доза 7,5 мг 1 раз в сутки, при выраженном – 15 мг в сутки.

Таким образом, рекомендуя МОВАЛИС, Вы обеспечиваете эффективную, удобную для пациента, и самое главное безопасную патогенетическую терапию любого суставного синдрома, а также предотвращаете в большинстве случаев рецидив заболевания, и развитие функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата. ■

Наталья Лигачева

Ревматоидный артрит с позиции доказательной медицины



Сейсенбаев А.Ш.

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

Доказательная медицина является на сегодняшний день единственной методологией для получения информации об эффективности диагностического и лечебного вмешательства. Целью данной статьи явилось исследование доказательной клинической базы ревматоидного артрита (РА). Основой для анализа послужил поиск и обновление данных в справочнике «Clinical Evidence» (Великобритания). Ранее нами рассматривались динамика и расширение информации, связанной с появлением новых групп биологической терапии РА.

Клинические вопросы

Применение различных базисных противоревматических препаратов (БП). Преимущества отдельных БП. Комбинированное применение различных БП. Оптимальные сроки начала терапии БП. Оптимальная продолжительность применения БП. Применение пероральных кортикостероидных препаратов (КСП) в низких дозах.

Применение антител к фактору некроза опухоли (ФНО).

Вмешательства

Эффективность доказана

Метотрексат • Противомаларийные препараты • Сульфасалазин • Препараты золота для парентерального применения • Раннее назначение БП • Кратковременный прием КСП в низких дозах

Эффективность предполагается

Ауранофин (менее эффективен по сравнению с другими БП) • Лефлуномид (безопасность при длительном применении неизвестна) • Антитела к ФНО и ритуксимаб (безопасность при длительном применении неизвестна)

Преимущества и недостатки сопоставимы

Пеницилламин • Азатиоприн • Циклофосфа-

мид • Циклоспорин • Длительный прием КСП в низких дозах.

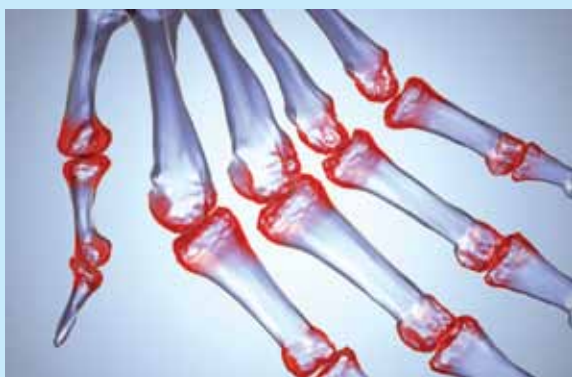
Эффективность не установлена

Комбинированное применение нескольких БП
• Длительное применение БП.

Основные положения

Результаты систематических обзоров РКИ свидетельствуют о том, что при ревматоидном артрите (РА) раннее назначение БП улучшает клинические исходы через 1 год. Показано, что применение большинства БП снижает активность ревматоидного процесса и уменьшает воспаление суставов в большей степени, чем плацебо; однако эффективность длительного (>1 года) применения БП в ходе РКИ изучена недостаточно.

В систематических обзорах РКИ не было выявлено различий в эффективности большинства БП. Отдаленные эффекты комбинированной терапии неизвестны. В систематических обзорах РКИ показано, что прием КСП в низких дозах уменьшает выраженность симптомов РА и может замедлять рентгенологически подтвержденное прогрессирование заболевания. В 5 РКИ показано, что применение антител к ФНО снижает активность рев-



матоидного процесса и уменьшает воспаление суставов. При кратковременном использовании этих препаратов риск развития побочных эффектов невысок, однако вероятность возникновения осложнений при длительном применении неизвестна. Оптимальные дозы и длительность лечения точно не установлены.

Определение/характеристика состояния

РА – хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся наличием прогрессирующего полиартрита с преимущественным поражением мелких суставов конечностей и окружающих суставов тканей. Начало обычно постепенное, в виде симметричного полиартрита, при этом нередко наблюдаются неспецифические внесуставные (системные) проявления. Диагностические критерии РА: длительность артрита более 6 нед., выявление ревматоидного фактора в сыворотке крови, наличие рентгенологически подтвержденных изменений в суставе.

Заболеваемость/распространенность

В индустриально развитых странах распространенность РА колеблется от 0,5 до 1,5%. У женщин заболевание РА возникает чаще, чем у мужчин (2,5:1). Установлено, что в Великобритании ежегодная заболеваемость среди женщин составляет 36 на 100000, а среди мужчин – 14 на 100000.

Этиология/факторы риска

РА – полиэтиологическое заболевание, при этом большую роль играет наследственная предрасположенность к нему.

Прогноз

Течение РА весьма вариабельно и непредсказуемо. У некоторых больных внезапные обострения чередуются с ремиссиями, у других наблюдается непрерывное прогрессирование РА. Со временем может развиваться деструкция сустава, приводя-

щая к его деформации и нарушению функции. В течение 10 лет после начала заболевания около половины больных частично утрачивают трудоспособность или становятся инвалидами; наличие РА снижает ожидаемую продолжительность жизни.

Цели лечения

Уменьшить выраженность симптомов; снизить уровень смертности и инвалидности; свести к минимуму побочные эффекты лечения.

Клинические исходы/критерии оценки

Число отечных и болезненных суставов; интенсивность болей; изменения лабораторных признаков острой фазы воспаления, например, скорости оседания эритроцитов (СОЭ); Функциональный статус; общее состояние, оцениваемое больным и врачом; рентгенологические признаки прогрессирования РА; частота отказа от лечения. Во многих РКИ использовались косвенные критерии оценки, такие как уровень маркеров острой фазы воспаления и рентгенологические признаки прогрессирования. Обычно при РА эти показатели имеют незначительную клиническую значимость. Авторы некоторых мета-анализов при представлении данных о клинических исходах использовали такой показатель, как размер эффекта, однако его трудно интерпретировать с клинической точки зрения. При подготовке следующих выпусков Clinical Evidence особое внимание будет уделено поиску исследований, в которых в качестве критериев оценки использованы показатели качества жизни и функционального статуса, а форма представления результатов понятна для врачей. Американская коллегия ревматологов (АКР) разработала критерии оценки улучшения состояния, которые рекомендуется использовать в ходе клинических испытаний. При этом выделяют критерии АКР20 (уменьшение на 20% числа отечных и болезненных суставов и улучшение на 20% по меньшей мере 3 из следующих показателей: интенсивность боли, функциональный статус, оценка общего состояния больным и врачом, уровень маркеров острой фазы воспаления), а также критерии АКР50 и АКР70 (улучшение вышеуказанных показателей на 50 и 70% соотв.). При проведении испытаний многих новых препаратов (например, антител к ФНО) эти критерии оценки были использованы в качестве основных. Прогрессирование заболевания во многих РКИ оценивают путем сравнения полученных рентгенограмм со стандартными снимками. Например, шкала Ларсена включает 6 степеней поражения сустава – от нормы (0 степень) до обезображивающих изменений (V степень). Однако вопрос о том, что можно считать клинически значимыми изменениями, остается нерешенным.

Насколько эффективно и безопасно применение различных базисных противоревматических препаратов?

Результаты обсервационных исследований (3 проспективных, 1 ретроспективное) указывают на то, что больные соглашаются продолжать терапию метотрексатом чаще, чем другими БП. В одном систематическом обзоре обсервационных исследований сравнивалось влияние применения метотрексата и других БП на рентгенологические признаки прогрессирования РА; статистически значимая эффективность метотрексата выявлена только по сравнению с азатиоприном ($p=0,049$). Статистически значимых различий между группами метотрексата и препаратов золота для парентерального введения не выявлено (количественные данные не указаны).

В ходе более ранних сравнительных РКИ хлорохина и плацебо (не включенных в систематический обзор из-за низкого методологического качества) показана эффективность вмешательства. В обсервационных исследованиях (2 проспективных, 1 ретроспективное) показано, что больные с РА соглашаются продолжать лечение противомаларийными препаратами реже, чем другими БП. Отказ от терапии в большинстве случаев связан с ее неэффективностью. Медиана продолжительности курса лечения гидроксихлорохином составляет примерно 20 мес., препаратами золота для парентерального введения – 25 мес., метотрексатом – 60 мес. В одном недавно завершеном РКИ было показано, что прием гидроксихлорохина в течение 6 нед. в дозе, превышающей начально рекомендуемую, увеличивает эффективность лечения. В обсервационных исследованиях показано, что при длительном приеме сульфасалазин менее эффективен, чем другие БП (например, метотрексат или препа-

раты золота для парентерального введения); отказ от терапии в большинстве случаев был связан с ее неэффективностью.

В 1 систематическом обзоре 3 РКИ показано, что применение циклоспорина по сравнению с метотрексатом уменьшает активность ревматоидного процесса и воспаление суставов, улучшает функциональный статус и замедляет рентгенологически подтвержденное прогрессирование РА. Однако высокий риск развития побочных эффектов ограничивает его использование.

Лефлуномид – сравнительно новый препарат; по-видимому, при РА его кратковременное применение столь же эффективно, как и использование других БП. Для оценки сравнительной эффективности длительного приема лефлуномида и других БП необходимо проведение исследований с большей продолжительностью наблюдения.

Какой из базисных противоревматических препаратов можно считать препаратом выбора?

Доказательств большей эффективности какого-либо одного БП при начальной терапии РА не найдено, но наименее эффективным из них представляется ауранофин. Применение пенициллина, азатиоприна, циклофосфамида и циклоспорина связано с высоким риском развития побочных эффектов, поэтому их не следует использовать в качестве препаратов первого ряда.

При анализе данных авторов систематических обзоров не учитывали влияние методов рандомизации, применявшихся в разных РКИ, поэтому полученные данные нельзя считать достоверным обобщением результатов РКИ. Подход, рекомендуемый Кокрановским сотрудничеством, состоит в проведении отдельных мета-анализов для каждой группы сравне-

ний и оценке эффектов каждого препарата внутри группы. После этого различные вмешательства можно сравнить путем оценки размера эффекта. Результаты обсервационных исследований свидетельствуют о том, что в качестве начальной терапии чаще всего назначали метотрексат, сульфасалазин и противомаларийные препараты.

Насколько эффективно и безопасно комбинированное применение различных базисных противоревматических препаратов?

В одном систематическом обзоре РКИ показано, что комбинированное применение некоторых БП более эффективно, чем монотерапия ими. Однако имеющиеся данные весьма противоречивы; соотношение преимуществ и недостатков при использовании разных сочетаний БП существенно различается. Найден еще один мета-анализ, авторы которого обобщили результаты сравнительных РКИ монотерапии и комбинированной терапии различными БП. Однако в нем не было получено достаточно убедительных данных об эффективности отдельных комбинаций БП. Данных о большей эффективности какой-либо из комбинаций БП не найдено.

Когда следует начинать терапию базисными противоревматическими препаратами?

Результаты нескольких РКИ указывают на то, что при активном РА начинать терапию БП следует на ранней стадии заболевания.

Примерно у 10% больных после разрешения острой фазы РА отмечается почти полное отсутствие симптомов. При раннем начале терапии БП такие больные могут подвергаться ненужному риску возникновения побочных эффектов.

Как долго следует применять базисные противоревматические препараты?

Достаточно убедительных данных об оптимальной продолжительности применения БП не найдено. Клинических испытаний с длительностью наблюдения более 1 года очень мало; в течение нескольких лет большинство больных прекращают лечение из-за его неэффективности или возникновения побочных эффектов. Проводить длительные испытания БП крайне трудно, поскольку многим больным рано или поздно приходится назначать другой или дополнительный БП, и состав первоначально сформированных групп неизбежно меняется.

Насколько эффективен и безопасен прием кортикостероидных препаратов в низких дозах?

Результаты систематических обзоров РКИ свидетельствуют об эффективности кратковременного и длительного (более 3 мес.) применения пе-

роральных КСП в низких дозах. Кратковременная терапия снижает активность заболевания и уменьшает воспаление суставов. Длительная терапия (вплоть до момента ее прекращения) может замедлять рентгенологически подтвержденное прогрессирование РА. Однако длительный прием КСП сопровождается развитием тяжелых побочных эффектов.

Насколько эффективно и безопасно применение антител к фактору некроза опухоли и ритуксимаба?

В 5 РКИ показано, что применение препаратов, содержащих моноклональные антитела к ФНО (этанерцепт и инфликсимаб), снижает активность ревматоидного процесса и уменьшает воспаление суставов. При кратковременном применении этих препаратов частота развития побочных эффектов низкая, но насколько безопасно их длительное использование, пока неизвестно. Оптимальные дозы и длительность терапии точно не установлены. Оба препарата вводили

парентерально (этанерцепт п/к 2 раза в неделю, инфликсимаб в/в через 4 или 8 нед.). При этом снижение активности заболевания наблюдалось уже через несколько недель (в отличие от других БП, действие которых наступает спустя несколько месяцев от момента начала лечения). Оптимальные дозы и длительность терапии точно не установлены. Имеющихся данных недостаточно, чтобы оценить частоту возникновения побочных эффектов и их тяжесть.

В комбинации с МТ ритуксимаб эффективен при тяжелом развернутом РА, резистентным к стандартным БПВП, включая МТ и ингибиторы ФНО. У больных с неэффективностью БПВП лечение не уступает по эффективности ингибиторам ФНО. Для ритуксимаба характерно быстрое достижение клинического улучшения, при этом повторные курсы терапии превосходят по эффективности первый курс терапии. Монотерапия ритуксимабом достоверно не отличается по эффективности от комбинированной терапии МТ и ритуксимабом. ■



Современные представления о патогенезе и лечении остеоартроза



Габдулина Г.Х., Сейсенбаев А.Ш., Бижигитов Ж.Б.,
Аманжолова А.С., Есеркелова Г.С., Калиева Г.А.
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
городской ревматологический центр, городская поликлиника №8, г. Алматы

Остеоартрозом (ОА) страдают около 20% населения большинства стран, при этом более половины из них имеют те или иные ограничения в движениях [1]. Длительное время ОА рассматривался как дегенеративное заболевание суставов, связанное с естественными процессами старения организма человека. Однако, современная концепция развития и прогрессирования ОА рассматривает множество сложно взаимодействующих между собой причин и механизмов, лишь частично связанных с возрастными (дегенеративными) изменениями компонентов суставов. К ним относятся генетическая предрасположенность, биомеханические (избыточная механическая нагрузка на суставы и др.) и метаболические нарушения, локальное воспаление и, вероятно, многие другие [2].

Основу ОА составляет поражение хрящевой ткани. Хрящ состоит из двух основных элементов: соединительно-тканного матрикса и хондроцитов. Двумя наиболее важными компонентами хрящевого матрикса являются макромолекулы коллагена и протеогликана, обеспечивающие уникальные адаптационные свойства хряща. 90% протеогликана хряща представляет собой агрекан. Эта молекула состоит из белкового ядра, к которому прикреплены цепи хондроитин сульфата, кератан сульфата и гиалуроновой кислоты. Структура агрекана обеспечивает очень высокую гидрофобность, что в сочетании с низкой вязкостью делает агрекан идеальной молекулой для противодействия нагрузке на сустав [3].

Лечение ОА заключается в уменьшении боли, оптимизации и поддержании функционального состояния суставов, предот-

вращении или замедлении прогрессирования структурных изменений суставных тканей (хряща, субхондральной кости, связочного аппарата и мышц). В настоящее время принята классификация противоартрозных препаратов по их фармакологическому действию, включающая в себя 3 класса лекарственных средств (ЛС). К первому относятся симптоматические ЛС немедленного действия, а именно анальгетические и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), способные уменьшать боль, припухлость, скованность и улучшать функцию суставов. Второй класс – препараты медленного действия или модифицирующие симптомы болезни (хондропротекторы). Третий – это препараты, модифицирующие структуру хряща (2, 3).

Принципиально важным является назначение препаратов, обеспечивающих достаточный

анальгетический и противовоспалительный эффект при максимально хорошей переносимости. К сожалению, проблема классификации побочных эффектов НПВП не исчерпывается только возможностью развития НПВП-гастропатии и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

У многих препаратов, в том числе индометацина, ибупрофена и диклофенака, *in vitro* констатировано отсутствие положительного действия или даже негативное влияние на суставной хрящ.

С этих позиций наиболее удачным представителем современных НПВП для лечения ОА может считаться Ацеклоран® (ацеклофенак), который влияет на процессы деградации матрикса хряща за счет ингибиции активности ИЛ-1 β и стимулирующего эффекта на синтез глюкозаминогликанов (ГАГ) в остеоартротическом хряще (J. Dingle, 1996).

Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных показателей у больных остеоартрозом, принимавших Ацеклоран®

Показатели	До лечения (n=60)	После лечения (n=60)	P
Боль при движении (ВАШ) – (мм)	68,3±11,2	17,7±7,85	<0,001
Боль в покое (ВАШ) – (мм)	45,7±4,8	9,39±0,59	<0,001
Болезненность при пальпации (в баллах)	2,85±1,2	1,05±0,75	<0,01
Окружность сустава (см)	48,3±5,2	41,8±3,2	>0,05
СОЭ (мм/час)	22,5±7,5	10,76±3,84	<0,05

Целью работы явилось изучение клинической эффективности и переносимости Ацеклорана® при ОА.

Материал и методы

Критериями включения были выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) не менее 2,5 см и наличие определенных рентгенологических критериев (2 или 3 стадия по Kellgren и Lawrence).

Проведено открытое неконтролируемое исследование, в которое были включены 60 пациентов, страдающих ОА коленных суставов. Средний возраст – 52,4±3,2 года. Соотношение мужчин и женщин – 1:2. Длительность заболевания ОА колебалась от 5 до 24 лет. Минимальная степень активности воспалительного процесса была у 37, а 2 – у 23 больных. 1 рентгенологическая стадия ОА зарегистрирована у 5, 2 – у 49, а 3 – у 6 человек. Реактивный синовит был выявлен у 38 пациентов. 2 степень функциональной недостаточности суставов обнаружена у 11 пациентов. Из сопутствующих заболеваний диагностированы: артериальная гипертензия (12), хронический гастрит (8), хронический бронхит (7), ишемическая болезнь сердца (6), сахарный диабет (2).

Ацеклоран® назначался по 100 мг 2 раза в день в течение 8 недель на фоне терапии хондропротекторами. В период при-

ема Ацеклорана® другие НПВП и глюкокортикоиды больным не назначали.

Клинический эффект Ацеклорана® оценивался по следующим параметрам: боль в суставе при движении, боль в суставе в покое (по ВАШ – в мм), болезненность при пальпации сустава (в баллах: 0 – нет боли, 1 – минимальная, 2 – умеренная, 3 – выраженная), окружность сустава (в см). Кроме того, проводился контроль СОЭ.

Результаты

Полученные нами результаты подтверждают, что Ацеклоран® – эффективное средство для симптоматической терапии ОА. Использование этого препарата позволило эффективно контролировать хроническую суставную боль и повысить функциональную активность больных (таблица 1).

Из таблицы следует, что после 6-недельного курса лечения отмечены статистически достоверное снижение интенсивности болевого синдрома ($P<0,01$) и СОЭ ($P<0,05$).

Эффект лечения Ацеклораном® расценена больными ОА следующим образом: значительное улучшение – 84,8%, улучшение – 13,6%, без эффекта – 1,6% случаев; врачом – значительное улучшение в 86,7%, улучшение – в 3,3% случаев.

Препарат переносился хорошо. Лишь у одного больного на-

блюдались боли в эпигастральной области. Пациентам, страдающим артериальной гипертензией, не понадобилось увеличение дозы гипотензивных препаратов.

Результаты изучения действия Ацеклорана® позволили выбрать оптимальный режим дозирования при ОА, синхронный с ритмом клинической активности: в 12 часов и в 22 часа.

Таким образом, многочисленные исследования, а также собственный опыт применения Ацеклорана® показали, что он эффективен как анальгетическое и противовоспалительное средство для лечения ревматических заболеваний. Кроме того, Ацеклоран® относительно безопасен, удобен в использовании: 4-часовой период полураспада и поэтому отсутствие угрозы кумуляции; удобный двукратный прием (по 100 мг утром и вечером); фармакокинетика не меняется с возрастом, что очень важно для пожилых больных, биодоступность не снижается при приеме с пищей, не отмечено взаимодействие с другими лекарствами, в частности, с диуретиками и антикоагулянтами (4). Особенно привлекает его стимулирующее воздействие на метаболизм хряща, в связи с его способностью подавлять активацию ЦОГ-2, ИЛ-1 β , что делает возможным применение препарата у больных ОА. ■

Список литературы находится в редакции

АЦЕКЛОРАН® Ацеклофенак

Нестероидный противовоспалительный препарат для приема внутрь

Показания к применению

- Воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата (ревматоидный, псориатический, ювенильный, подагрический артриты, анкилозирующий спондилоартрит, остеоартроз, остеохондроз);
- симптоматическое лечение болевого синдрома (люмбаго, ишиас, невралгии, миалгии).

Способ применения

Взрослым с 18 лет и старше назначают по 100 мг 2 раза в сутки, утром и вечером после еды. При нарушении функции печени по 100 мг 1 раз в сутки. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости. Максимальная разовая доза для взрослых – 100 мг. Максимальная суточная доза для взрослых – 200 мг. Препарат предназначен для кратковременного применения. Продолжительность лечения определяется лечащим врачом.

Побочные действия

Тошнота, рвота, анорексия, метеоризм, диспепсия, диарея, запор, кишечная колика; стоматит; эрозивно-язвенные поражения и перфорация желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные кровотечения; панкреатит; транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз; головокружение, головная боль, вялость, парестезии, нарушение сна (сонливость или бессонница), возбуждение, дезориентация, нарушение памяти, зрения, слуха и вкусовых ощущений, шум в ушах, раздражительность, тремор; судороги, депрессия, тревожность; асептический менингит; периферические отеки; тахикардия, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца; анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз; кожная сыпь, крапивница, бронхоспазм, системные анафилактические реакции, экзема, васкулит, эритродермия, пневмония, синдром Стивенса-Джонсона; гематурия, протеинурия, острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, нефротический синдром.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- нарушения кроветворения (анемия, тромбоцитопения) и коагуляции;
- «аспириновая» астма, «аспириновая» триада;
- беременность, период лактации;
- детский возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении с Ацеклораном® возможно повышение концентрации в плазме крови дигоксина, метотрексата, циклоспорина, лития. При одновременном применении с Ацеклораном® возможно уменьшение эффективности диуретиков, а вместе с калийсберегающими диуретиками может привести к повышению уровня калия в крови и развитию гипергликемии. Одновременное применение с ацетилсалициловой кислотой может привести к снижению концентрации ацеклофенака в плазме крови.

Особые указания

С осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью, принимающим диуретики, заболеваниями печени и желудочно-кишечного тракта в анамнезе, пациентам с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, полипозом слизистой оболочки носа, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, а также лицам пожилого возраста. Следует проявлять осторожность при назначении препарата сразу после серьезных оперативных вмешательств, а также при назначении препарата пациентам с диспепсией. В период приема следует воздержаться от употребления алкоголя. При одновременном приеме Ацеклорана® и непрямых антикоагулянтов необходим регулярный контроль свертываемости крови.

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

Следует с осторожностью применять во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

Разрешение № 2814 от 6.12.2010 до 14.07.2015 г.

РК-ЛС-5-№016307 от 14.07.10 до 14.07.15

За дополнительной информацией обращаться:

ТОО «СП Глобал Фарм», Республика Казахстан, 050042,

г. Алматы, ул. Джандосова, 184г, тел.: 8 (727) 232-44-80, 232-44-82.



Проблемы диагностики и лечения системной красной волчанки в Казахстане



Исаева Б.Г., Кайыргали Ш.М.

Кафедра амбулаторно-поликлинической терапии, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (БКМС) рассматриваются как одни из наиболее распространенных патологий, доставляющих большой моральный и экономический урон обществу, что заставляет врачей, ученых всего мира объединяться для борьбы и организации действенной помощи страдающим людям. Завершилась Международная Декада костей и суставов (2000–2010 г.г.) проведенная под эгидой ООН и ВОЗ, направленная на улучшение качества жизни лиц с БКМС и информированности населения об этих заболеваниях, а также на активизацию исследований по их профилактике, диагностике и лечению [1,2]. Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) относятся к наиболее сложно диагностируемым заболеваниям в ревматологии. В последние годы отмечается значительное увеличение распространенности СЗСТ, среди которых одно из первых мест по социально-экономической значимости занимает системная красная волчанка (СКВ).

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [2,3].

Проблема изучения СКВ актуальна во всем мире, ввиду существенного снижения качества жизни пациентов, высокой летальности, ранней инвалидизации у лиц, в основном молодого и среднего возраста.

Постановлением Правительства Республики Казахстан за №468 от 30 марта 2000 года системные поражения соединительной ткани были включены в перечень социально значимых заболеваний, которые были оставлены в перечне 2012 года.

СКВ – классический пример аутоиммунного заболевания и харак-

терной особенностью её является многообразие клинических проявлений и вариантов течения. Заболеваемость СКВ в мире колеблется в пределах 4-250 случаев на 100 тыс. населения в год. Пик заболеваемости приходится на 15-25 лет. Женщины страдают в 10-15 раз чаще мужчин [4]. СКВ наиболее часто развивается в репродуктивном возрасте, во время беременности и в послеродовом периоде. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы в мировой практике в терапии этого заболевания, прогноз у пациентов остается серьезным. Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции. По данным S. Manzi (2005), которые были представлены на 6-ой Европейской конференции по СКВ, 10-летняя выживаемость больных составляет 80-90%. Прогрессирующее поражение органов и систем определяют прогноз при СКВ. Очень часто у пациентов раз-

вивается резистентность, непереносимость традиционных цитостатиков, кортикостероидов. В связи с этим, на сегодня актуальным являются приоритеты поиска ранних диагностических критериев заболевания и новых препаратов способствующих ремиссии [2,3,4,5].

Какие проблемы по диагностике и лечению СКВ у нас в стране?

В Республике Казахстан, к сожалению, официальные данные по СКВ выделяются с 2006 года, до этого времени все СЗСТ шли под общей группой. Сведения о заболеваемости и распространенности БКМС получены из официальных статистических данных Министерства здравоохранения Республики Казахстан [6,7]. В 2009 году было зарегистрировано 684396 пациентов с БКМС (4297,6 на 100 тыс. чел.), из них впервые зарегистрированных 282530 (1774,1), динамика прироста, по сравнению с 2001 годом, состави-

ла 23,4% (14,9%) и 21,9% (13,6%) соответственно. Распространенность СЗСТ в 2001 году составила 14867 (100,2 на 100 тыс.), первичная заболеваемость – 3533 (23,8). К 2009 году отмечается уменьшение показателей до 6872 (43,15) и 1972 (12,4) соответственно, что объясняется выделением с 2006 года СКВ в отдельную группу. Распространенность СКВ в 2006 году была 1762 (11,5 на 100 тыс.), к 2009 году достигла 2183 (13,7) соответственно, что свидетельствует о динамике прироста (23,9%). Анализ первичной заболеваемости СКВ выявил динамику прироста в 10,5%: число больных в 2006 г. – 237 (1,5 на 100 тыс.), в 2009 г. – 262 (1,7 на 100 тыс.). Наибольшая распространенность СКВ в 2009 году отмечалась у взрослого населения – 18,2 на 100 тыс. чел., реже у подростков и детей – 8,5 и 1,7 соответственно (2009). Изучение распространенности СКВ, в зависимости от пола, выявило преобладание среди больных женщин в 4 раза, нежели мужчин.

Клиническая симптоматика болезни отличается многообразием, полиорганностью поражения внутренних органов.

Для постановки диагноза СКВ используют классификационные критерии Американской коллегии ревматологов (1997): скуловая сыпь (фиксированная эритема на скуловых выступах, с тенденцией к распространению к носогубной зоне); дискоидная сыпь (эритематозные, приподнимающиеся бляшки с прилипающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубцы); фотосенсибилизация (кожная сыпь, возникающая в результате необычной реакции на солнечный свет); язвы в полости рта (изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные); артрит (не эрозивный артрит, поражающий периферические суставы проявляющиеся болезненностью, отеком и выпотом); серозит (плеврит – плевральные боли или шум трения плевры в анамнезе или наличие плеврального выпота; перикардит – шум трения перикарда или наличие перикардального выпота

или подтвержденный при ЭХО КГ); поражение почек (стойкая протеинурия $\geq 0,5$ г/сут; цилиндрuria (эритроцитарная, гемоглобиновая, гранулярная канальцевая или смешанная); поражение центральной нервной системы (судороги при отсутствии других возможных причин – приема лекарственных средств (ЛС) или метаболических нарушений – уремии, кетоацидоза или электролитного дисбаланса); гематологические нарушения (одно из следующих – гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, лейкопения ≤ 4000 мм³ зарегистрированная 2 и более раз или лимфопения $\leq 1,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитопения ≤ 100000 мм³ в отсутствие приема ЛС); иммунологические нарушения (одно из следующих – антитела к нативной ДНК в патологическом титре, наличие антител к Smit-ядерному антигену, положительный тест на аФЛ – увеличение уровня Ig G или Ig M антител к кардиолипину; положительный тест на волчаночный антикоагулянт при использовании стандартных методов; ложноположительный серологический тест на сифилис, подтвержденный методами иммобилизации бледной трепонеми и абсорбции флюоресценции); антиядерные антитела (повышение титра антиядерных антител, выявляемых методом непрямой иммунофлюоресценции в любой период болезни при отсутствии приема ЛС, вызывающий волчаночноподобный синдром).

В дебюте болезни СКВ отмечается схожесть клинических проявлений с другими ревматическими заболеваниями. Для предотвращения осложнений заболевания, отражающихся на исходе, важна ранняя диагностика. К сожалению, мы не можем определять повсеместно иммунологические нарушения, свойственные для СКВ, так как у нас в стране не налажено определение антител к нативной ДНК, антиядерных антител, антител к фосфолипидам и т.д. Возможно определение некоторых тестов в единичных частных центрах. Запоздавшая диагностика СКВ не может не отражаться на прогнозе больных.

Медикаментозное лечение больных СКВ включает кортикостеро-

иды, цитотоксические препараты, гидроксихлорохин, нестероидные противовоспалительные препараты. Цитотоксические препараты, как циклофосфамид, азатиоприн, микофенолата мофетил, циклоспорин, являются препаратами выбора при тяжелых вариантах течения и высокой активности болезни. При тяжелых поражениях ЦНС, выраженной тромбоцитопении больные СКВ нуждаются во внутривенном иммуноглобулине, плазмаферезе. Проблемы в терапии больных СКВ – это высокая стоимость препаратов, перебои с поступлением или не с ввозом этих препаратов в страну.

В мировой практике терапии СКВ, большой интерес вызывают биологические препараты [8, 9, 10,11]. Терапия с помощью биологических агентов – это использование в биологических целях активных веществ и механизмов, которые играют существенную роль в функционировании основных биологических систем организма. Основными преимуществами данного подхода по сравнению со стандартной «базисной» терапией является максимальная избирательность воздействия на иммунную систему, позволяющая устранить одно необходимое звено, не влияя при этом на клетки других органов и систем. В настоящее время за рубежом продолжают исследования биологического препарата белимумаба, который предназначен для лечения больных СКВ. Белимумаб препарат является эффективным средством терапии у больных с тяжелыми формами СКВ, поэтому успешная регистрация препарата и включение их в стандарт терапии таких больных считается целесообразным.

Таким образом, СЗСТ остаются социально значимыми заболеваниями для Республики Казахстан, доставляющих моральный и материальный ущерб обществу, что требует усиления внимания к диагностике и включения в программу лечения препаратов с доказанной эффективностью. ■

Список литературы
находится в редакции

МАСТЕР-КЛАСС ПО ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В трех городах Казахстана – Алматы, Актобе и Астане, прошли в начале февраля мастер-классы для практикующих кардиологов и представителей кардиологической науки нашей страны. Их провела известный на постсоветском пространстве ученый и клиницист-кардиолог, доктор медицинских наук, профессор Днепропетровской медицинской академии Татьяна Владимировна Колесник. Тема для обсуждения выбрана, учитывая высокий уровень заболеваемости и смертности от ССЗ во всем мире, актуальная: «Современные позиции валсартана в терапии сердечно-сосудистых заболеваний». Организатором мероприятия, которое позволило значительно повысить уровень осведомленности наших врачей в диагностике и лечении этой распространенной патологии, выступила известная фармацевтическая компания Гедеон Рихтер.



Доктор Колесник уже знакома алматинским кардиологам, собравшимся к концу рабочего дня 6 февраля в отеле «Holiday Inn». Татьяна Владимировна не первый раз в Алматы – участвовала в работе кардиологической секции четвертого казахстанского международного конгресса «Человек и ЛС», который прошел в ноябре 2011 года, сделала интересный доклад о возрастных особенностях артериальной гипертензии. И, как сама признается, была очень довольна уровнем конгресса, высоким профессионализмом своих казахстанских коллег и очарована нашим городом. Теперь к приятным алматинским впечатлениям добавились такие же от встреч в Актобе и Астане. Новая казахстанская столица, даже такая застуженная и снежная, как нынешней зимой, пленила днепропетровскую гостью...

Так что приглашенные на встречу организаторами мероприятия из казахстанского офиса Гедеон Рихтер около ста алматинских врачей и ученых из ведущих лечебных учреждений – НИИ кардиологии и внутренних болезней, АГИУВ, совминовской больницы, городского кардиологического, ревматологического и других профильных государственных и частных медицинских центров и клиник, встретились с украинским лектором, как старые друзья.

Тема доклада профессора Т. Колесник – «Современные позиции валсартана в терапии сердечно-сосудистых заболеваний». Спикер встречи, заведующая кафедрой кардиологии и ревматологии АГИУВ, профессор В.Ш. Атарбаева напомнила коллегам, что до недавнего времени врачи в лечении сердечно-сосудистой патологии использовали, преимущественно, препараты короткого срока действия. Сейчас у них большой выбор, и главное – есть хорошая доказательная база, возможность получать информацию из самых разных авторитетных источников. Одними из востребованных и популярных в лечении ССЗ, напомнила коллегам Вазилия Шакентаевна, считаются в данный момент препараты, относящиеся к классу сартанов – многие авторитетные исследования подтвердили их эффективность, хорошую переносимость и другие положительные качества. Это и определило выбор темы для мастер-класса – сартаны в лечении ССЗ.

Научное кредо профессора кафедры госпитальной терапии Днепропетровской медицинской академии Т.В. Колесник – артериальная гипертензия. Она присутствует не только в темах ее кандидатской и докторской диссертаций, в многочисленных научных статьях и выступлениях на конференци-



ях, симпозиумах, конгрессах, но и в каждодневной практике. Доктор Колесник – опытный клиницист, постоянно ведет прием кардиологических больных и уже полтора десятка лет возглавляет Днепропетровский антигипертензивный центр. Это помогает мне, призналась внимающей аудитории Татьяна Владимировна, «постоянно держать руку на пульсе больного».

Напомнив коллегам статистику уровня сердечно-сосудистых заболеваний и смертности во всем мире и приведя ее по родной Украине – и на всей планете, и в масштабах отдельно взятой страны она очень неутешительная, лектор поведала, что с конца XX века от видения отдельных проблем сердечно-сосудистой заболеваемости перешли-таки к единой концепции их решения. Понимание того, что патологические процессы, происходящие в сердечно-сосудистой системе при артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарном диабете, ишемической болезни сердца – едины, наглядно представлено на схеме «Сердечно-сосудистый континуум», предложенной Браунвальдом в 1991 году. Развитие каждого из представленных состояний происходит в условиях гиперактивности нейрогуморальных систем нашего организма, и, в первую очередь, – ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В качестве наглядной иллюстрации чрезвычайной важности этого процесса приведен такой факт: увеличение толщины миокарда левого желудочка всего на один лишний миллиметр, как результат активности РААС, увеличивает смертность в 7 раз!

В результате хронической гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы развивается целый «каскад» патологических состояний:

- Дисфункция эндотелия
- Повышение АД
- Артериосклероз

- Усиление тромбообразования и ухудшение реологии
- Ремоделирование сердца и сосудов, ГЛЖ
- Провокация ишемии миокарда и аритмий
- Дисфункция и смерть КМЦ (некроз, апоптоз)
- Ухудшение баро-рефлекторной регуляции
- Ухудшение г/д (↓ плотности и аффинности β-рецепторов)
- Формирования отечного синдрома (↑ ренина, ↓ почечного кровотока)

Лектор демонстрирует на слайдах, как под воздействием нестабильного артериального давления происходит процесс постепенного и неизбежного разрушения сердечно-сосудистой системы человека. Так, ключевую роль в повреждении органов при АГ играет ангиотензин II. Татьяна Владимировна рассказывает, какие сложные биохимические процессы происходят при этом в организме – убедительно, с использованием слайдов, результатов авторитетных международных исследований, примеров из собственной клинической практики.

Также подробно останавливается докладчик на современных возможностях блокады РААС, биологических эффектах *ингибиторов АПФ* и сартанах – блокаторах рецепторов к ангиотензину II (БРА), на их клинических особенностях, рассказывает о преимуществах БРА перед ингибиторами АПФ и других моментах.

Эволюция в подходах к назначению блокаторов рецепторов АП у больных с артериальной гипертензией происходила постепенно. Если в Рекомендациях 2001 года показанием к предпочтительному назначению БРА был только кашель при приеме ингибиторов АПФ, то уже к 2004 году к кашлю прибавились диабетическая нефропатия при СД I и II типа, диабетическая микроальбуминурия, протеинурия, ГЛЖ. К 2008 году в Рекомендациях появились ХСН, перенесен-

Валсартан хорошо показал себя и в лечении хронической сердечной недостаточности. Он стал первым препаратом класса БРА для лечения больных ХСН. Применение валсартана при ХСН доказано в исследовании Val-HeFT с участием 5010 пациентов, страдающих ХСН. К проводимой терапии, включающей иАПФ у 93% больных, был добавлен либо валсартан в стартовой дозе 40–80 мг с последующим увеличением до 160 мг 2 раза/сутки, либо плацебо. Присоединение валсартана привело к снижению риска развития первичной комбинированной конечной точки (смертность и сердечно-сосудистая заболеваемость) на 13%. Наиболее выраженные клинические эффекты отмечались в группе не получавших по причине непереносимости иАПФ: смертность от всех причин была на 33% ниже по сравнению с группой плацебо.

Влияние валсартана на течение инфаркта миокарда изучалось в ходе исследования VALIANT. Было обнаружено, что этот препарат дает снижение смертности в постинфарктный период на 25%. Валсартан – единственный БРА, рекомендованный к использованию при остром инфаркте миокарда с повышением сегмента ST наряду с иАПФ.

Валсартан и ГЛЖ – предмет изучения исследователей Mutlu H, et al., в 2002 году и Thurmann PA et al. в 1998 году. Вывод однозначен: валсартан эффективно и достоверно снижает величину индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Еще одно подтверждение этому у Yasunari et al. (2004 год): при одинаковом снижении АД в группе, принимающей валсартан, ИММЛЖ уменьшился на 16% против 1,2% в группе амлодипина.

Назначая сартаны, необходимо, однако, учитывать особенности их гипотензивного эффекта, предупреждает украинский ученый и клиницист. К примеру, что он развивается постепенно ко 2-й неделе, набирая «полные обороты» к четвертой неделе. Также клинически важно, что на фоне приема валсартана наблюдается плато эффекта, свидетельствующее о низкой суточной вариабельности. Назначение сартанов клинически оправдано, поскольку на достижение целевых цифр АД уходит до трех месяцев. Сердечно-сосудистая система за этот период успевает постепенно, наиболее физиологично перестроиться к работе в новых гемодинамических условиях нормотензии. А стремление снизить АД до целевых цифр (и ниже) быстро может привести к феномену J-кривой, когда при гипоперфузии внутренних органов рез-



Мета-анализ Nixon R.M. (2009) гипотензивной эффективности различных доз БРА II

Препараты	Низкие дозы, мг	Средние дозы	Высокие дозы
Лозартан	50	100	320
Валсартан	80	160	320
Ирбесартан	-	150	300
Телмисартан	-	40	80
Олмесартан	10	160	320

Валсартан 160 мг был эффективнее лозартана 100 мг и ирбесартана 300 мг



ко возрастает риск развития кардиоваскулярных осложнений. По данным исследования INVEST, порог АД не должен снижаться ниже уровня 112/72 мм рт.ст.

Также клинически важно, что на фоне приема валсартана наблюдается плато эффекта, свидетельствующее о

низкой суточной вариабельности. Стратегическая цель всей антигипертензивной терапии, напоминает еще раз украинский профессор своим коллегам, это влияние именно на утренний подъем АД. Данные многочисленных мета-анализов показывают, что между 6.00 и 12.00, по сравнению с другими временными интервалами суток, риск инфаркта миокарда выше на 40%, на 29% выше риск внезапной смерти, на 49% – риск инсульта. А это означает, что каждый 11-й случившийся инфаркт миокарда, каждая 15-я внезапная смерть и каждый 8-й инсульт ассоциируется с утренним подъемом АД.

Еще одно исследование, с результатами которого лектор познакомила аудиторию, было посвящено дозированию сартанов. Вывод ученых – на экране, на фоне жизнеутверждающего, оптимистичного зеленого цвета.

Такую же скрупулезность и даже дотошность демонстрирует ведущая мастер-класса, говоря о титровании валсартана при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Опыт клинициста подсказывает, насколько востребована такая информация – как шаг за шагом вести больного после перенесенных им инфарктов, для предупреждения грозного нарушения сердечного ритма – фибрилляции предсердий, и прочих тяжелых сбоев со стороны CCC, в каждодневной кардиологической практике.

Как показывают исследования крупнейших мировых агентств, «герой» этой встречи – валсартан, продемонстрировал и хорошие кардиопротективные свойства. А это значит, что его можно «взять на заметку» тем кардиологам и кардиохирургам Казахстана, кто все активнее берется за баллонную ангиопластику коронарных артерий и другие, также высокотехнологичные хирургические вмешательства на сердце и сосудах.

Чем дольше идет лекция, а она настолько интересная, что время совсем не замечаешь, и внимание к экрану не ослабевает ни на секунду, тем больше всевозможных полезных свойств и качеств обнаруживается у валсартана. Выявлено его благоприятное влияние (снижение вероятности терминальной почечной недостаточности при диабетических и недиабетических поражениях почек) во время терапии АГ в сочетании с почечной патологией, СД 2 типа, ХОБЛ – это результаты мета-анализа ABCD-2M.

Дозозависимое снижение на валсартане протеинурии на 36% (60 мг), на 44% (320 мг) и на 48% (640 мг) у пациентов с СД 2 типа и АГ – вывод исследования DROP.

Особые кардиопротективные свойства валсартана

Метаанализ Healey J.S., (11 исслед. 56308 больных)

Показал способность валсартана предупреждать ФП (↓ риска на 29%)

VALUE Val-HeFT

Healey J.S., et al., J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 45(11): 1832–1839

Val-PREST VALVACE

Уменьшение риска развития рестенозов и повторных вмешательств после транлюминальной баллонной ангиопластики коронарных артерий



Валсартан продемонстрировал уменьшение микроальбуминурии (МАУ), независимо от снижения АД – констатируют ученые, участвовавшие в исследовании SMART.

Снижение риска новых случаев СД – на 33% по сравнению с плацебо – по данным KYOTO HEART Study.

Нефропротективные свойства подтверждены в ходе исследования MARVAL – при равном снижении АД на валсартане (В) и амлодипине (А) установлено:

- уменьшение МАУ на 44% (В) против 8% (А), ($p < 0,001$);
- нормализация экскреции альбумина с мочой в 29,9% (В) против 14,5% (А), ($p = 0,001$).

Статистика свидетельствует о такой же популярности валтарсана среди пациентов. Критерий оценки здесь – приверженность больных к различным классам антигипертензивных препаратов (АГП). Если пациент и по истечении года после начала приема препарата продолжает им лечиться – значит, он ему действительно доверяет.

Не осталась вне поля зрения украинского лектора и проблема генериков. Для казахстанской медицинской общественности эта тема достаточно актуальная, то и дело выплескивающаяся на телеэкраны и страницы газет. Точка зрения профессора Колесник на взаимо-

отношения оригинальных препаратов и их генериков-«клонов» однозначна: если доказана биоэквивалентность генерического препарата, то он имеет такое же право на жизнь. Украинских кардиологов в этом, к примеру, убедил препарат Нортиван фирмы Гедеон Рихтер, широко применяемый в лечении различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Нортиван обеспечивает высокоселективный контроль АД путем избирательного блокирования АТ1-рецепторов, высоко эффективен, как при кратковременном, так и при длительном приеме, эффективен вне зависимости от пола и возраста. Его переносимость сравнима с плацебо, что дало право исследователям применить к ней термин «непревзойденная». Плюсов в характеристику добавляет простота и удобства в применении – препарат контролирует уровень АД в течение 24 часов после однократного приема. Это увеличивает приверженность пациентов к терапии Нортиваном. У него широкий спектр применения, его с успехом используют при артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, инфаркте миокарда, для предупреждения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий и риска развития рестенозов после стентирования и баллонной ангиопластики.

Генерическим препаратам сегодня отдают предпочтение многие страны. В США, где самая жесткая система контроля за обращением лекарственных средств, к примеру, фармацевтический рынок почти на 90% состоит из генериков. В благополучной Канаде – почти 80%, Германии – более 70%, в Великобритании – около 70%.

Вопросы к лектору, которые последовали в конце мастер-класса, наглядно показали, как «завелась» аудитория на высокопрофессиональный разговор. О чем только не спрашивали из зала Татьяну Владимировну! Можно ли использовать валтарсан при баллонной ангиопластике и стентировании коронарных артерий? Можно ли его назначать пациентам, находящимся на гемодиализе? Какие возможны побочные эффекты у валтарсана и всегда ли он работает? Профессор Колесник расска-



зала, отвечая на этот вопрос, интересную историю. Еще в 1997 году, на заре клинического использования сартанов, в своей работе она впервые столкнулась с резистентностью к сартанам. Таким пациентом «без эффекта» оказался коллега, санитарный врач. В настоящее время в мире активно изучаются вопросы резистентности к ингибиторам АПФ и сартанам, в основе которой лежит генетическая невосприимчивость к составляющим компонентам лекарственного вещества или генетическая несостоятельность рецепторного аппарата. Проведение масштабных молекулярно-генетических исследований с составлением индивидуальных генетических паспортов пациентов, сошлись во мнении после обсуждения этого случая зал и докладчик, позволит в будущем осуществлять профилактику сердечно-сосудистых заболеваний принципиально на новом уровне.

Завершая встречу, профессор В. Атарбаева проинформировала собравшихся, что в июне 2012 года будет проведен Конгресс кардиологов Казахстана, на котором будет утверждена Классификация кардиологических заболеваний, будут обсуждены современные методы их диагностики и лечения. И выразила надежду, что их коллега из Днепрпетровска, профессор Т.В. Колесник будет в числе гостей этого кардиологического форума!

Нагима Тленчиева

Путь к сердцу – через диалог

1 ноября минувшего года в Алматы стартовал IV-Международный конгресс «Человек и лекарство – Казахстан», который продолжил свою работу в г. Шымкенте и завершил в г. Астана. Конгресс проводился при официальной поддержке Министерства здравоохранения РК, Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности, Ассоциации представителей фармацевтических фирм в РК.

Научная программа включала пленарное заседание, конференции, мастер-классы, круглые столы по разделам: кардиология, гастроэнтерология, антибиотикотерапия, пульмонология, неврология, педиатрия, эндокринология. В работе конгресса приняли участие известные ученые из дальнего и ближнего зарубежья, а также отечественные специалисты, практикующие врачи со всех регионов Казахстана, молодые ученые, представители бизнеса и средств массовой информации. В 2011 году количество участников превысило предыдущие показатели: в Форуме приняло участие более 4000 врачей, из них 2200 в Алматы, 1200 в Шымкенте, 750 – в Астане.

В своем приветственном слове директор Фармакологического центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК акад. Р.С. Кузденбаева поздравила участников и гостей с уже ставшей традицией событием – IV-Международным конгрессом «Человек и лекарство – Казахстан». Раиса Салмагамбетовна обозначила актуальные вопросы и проблемы, представила ведущих специалистов и выразила благодарность организаторам конгресса.

Сегодня государство уделяет вопросу совершенствования системы здравоохранения первостепенное значение, ведь именно от состояния здоровья каждого отдельного гражданина зависит благополучие



государства в целом. Сохранение здоровья нации в значительной степени определяет стабильность общества и всех его социальных институтов. Несмотря на снижение смертности, которое наблюдается в последние годы в Казахстане, сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать первое место среди причин преждевременной смерти населения.

Именно поэтому вопросы лечения и реабилитации кардиологических больных, использования современных технологий диагностики и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, а также совершенствование профессионального уровня специалистов вошли в научную программу форума.

Огромный интерес вызвал блок сообщений, лекций, мастер-клас-

сов, посвященных ишемической болезни сердца.

Стенокардия – заболевание, с которым приходится встречаться врачам всех специальностей, а не только кардиологам и терапевтам, поэтому владеть основными навыками ведения таких пациентов должен каждый врач. Диагностический алгоритм при стабильной стенокардии заслуживает особого внимания, именно этому важному клиническому вопросу была посвящена презентация д.м.н, профессора кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика О.И. Жаринова «Алгоритмы диагностики и современные подходы в лечении хронической ИБС». Олег Иосифович прокомментировал основные по-



ложения в плане диагностики стабильной стенокардии и представил результаты многочисленных клинических исследований, которые позволили провести углубленную оценку соотношения риска и пользы существующих методов диагностики, медикаментозного и инвазивного лечения ИБС, расставить приоритеты в ведении пациентов с этим заболеванием.

Учитывая то, что в развитии ИБС существенная роль принадлежит метаболическим нарушениям, одним из направлений лечения является применение препаратов с метаболическим типом действия. Основой их терапевтической эффективности является модуляция обменных реакций, что проявляется усилением естественных адаптационных процессов организма.

Метаболические средства способны повышать энергетический статус миокардиоцитов. Данные об антиишемическом и антиангинальном эффектах ряда метаболических препаратов, доказанных в многоцентровых исследованиях представил проф. Ю.Н. Сиренко (ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины) в докладе «Сравнительная эффективность тиапридиола и мельдония у больных стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса: результаты проспективного открытого сравнительного рандомизированного параллельного исследования».

Важно отметить, что эффективность метаболической терапии более выражена при длительном ее использовании, т.е. при лечении хронических форм ИБС. Эффект лечения метаболическими препаратами является обратимым, в связи с чем цитопротективную терапию у больных с ИБС целесообразно проводить в постоянном режиме. Именно повышению эффективности терапии пациентов ИБС и стабильной стенокардией напряжения посвящено сообщение проф. Л.И. Васильевой из Днепропетровской государственной медицинской академии.



В настоящее время положительный опыт применения указанных метаболических средств в лечении ИБС зафиксирован в рекомендациях по лечению стабильной стенокардии Европейского общества кардиологов и Украинской ассоциации кардиологов. Однако целесообразность и эффективность метаболической терапии при ИБС остаются предметом дискуссий.

В последние годы в центре внимания находится проблема лечения пациентов с АГ, сочетающейся с метаболическими нарушениями со стороны липидного и гликемического профилей. Выбор антигипертензивной терапии у больных АГ сложен, т.к. обусловлен необходимостью исключения препаратов, оказывающих неблагоприятные воздействия на процессы метаболизма глюкозы и липидов. Вместе с тем лекарственные средства должны обладать нефро-, кардио- и сосудистым протективными эффектами.

Появившиеся в распоряжении практикующего врача сартаны делают их в настоящее время одной из самых перспективных групп в кардиологии. Препаратам этой группы были посвящены доклады «Кандесартан в лечении АГ» доктора Хакан Карпуз из Турции (Стамбул) и проф. Г.А. Джунусбековой «Современная позиция сар-

танов в лечении сердечно-сосудистой патологии».

Как известно, артериальная гипертензия занимает ведущее место в списке факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, а эффективность терапии пока далека от желаемой. Поэтому в настоящее время новым подходам к решению данной проблемы уделяется повышенное внимание. О специфике лечения больных АГ в зависимости от возрастных категорий доложила профессор из Днепропетровска Т.В. Колесник в своей презентации «Артериальная гипертензия в возрастном аспекте. На что следует обратить внимание?».

С интересом были прослушаны доклады московских ученых, профессоров Д.В. Неберидзе «Обзор современных рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии»; А.Л. Верткина «Внимание женщины – почти единственная цель наших усилий». Современное представление на ведение пациентов с ССЗ, в том числе больных АГ, предусматривает многофакторный метод лечения, направленный не на один или несколько, а на все существующие факторы риска у конкретного пациента. Такой подход диктует необходимость совместного применения препаратов с различной фармакологической направлен-

ностью, что создает определенные трудности в достижении необходимого терапевтического эффекта.

В реальной врачебной практике лечения больных с хронической сердечной недостаточностью диуретики являются неотъемлемой составляющей лечения хронической сердечной недостаточности. И как отметила проф. Т.А. Хомазюк: «В схемы лечения включаются препараты всех групп диуретиков – петлевых, тиазидных, калийсберегающих и ингибиторов карбоангидразы. Высокой эффективностью обладают петлевые диуретики, приоритет которых определяется быстрым, мощным диуретическим и натрийуретическим эффектами, в то время как у больных АГ и сопутствующими нарушениями тиазидоподобные диуретики оказывают антигипертензивный, кардиопротективный и нефропротективный эффекты».

Современные подходы в лечении артериальной гипертензии. Этой теме был посвящен круглый стол «Артериальная гипертензия 2011 – раннее и эффективное лечение: лучший прогноз». В настоящее время согласно Европейским и Российским рекомендациям при выборе тактики антигипертензивной терапии в каждой конкретной клинической ситуации необходимо учитывать особенности действия различных антигипертензивных препаратов, подтвержденные результатами клинических исследований. На основании большой доказательной базы относительно кардиопротективных свойств современных антигипертензивных лекарственных средств у больных АГ с ГМЛЖ препаратами выбора являются ингибиторы АПФ, антагонисты кальциевых каналов и БРА; у больных АГ с начальными признаками диастолической дисфункции – ингибиторы АПФ; у больных АГ в сочетании с ИБС – ингибиторы АПФ, БРА и β -АБ.

Мастер-класс по теме «Сердечно-сосудистый континуум. Фокус на АГ (Новые возможности в решении вечных клинических проблем) посетили более двухсот терапевтов,

ревматологов и кардиологов. А блестящее пятичасовое выступление известного ученого Г.П. Арутюнова вызвало аплодисменты у практикующих врачей.

Тема действительно актуальна. В России более 42 млн. человек страдает АГ, 56,6% умирает от ССЗ. Как известно, повышенное АД является самой частой причиной развития ХСН. Соответственно постулатом можно считать тот факт, что успешное лечение АГ – это наиболее эффективная профилактика развития ХСН. Это доказано как для систолической, так и для диастолической АГ. Нормализация АД позволяет на 50% снижать риск развития ХСН. Григорий Павлович подчеркнул, насколько важен контроль давления у больных, перенесших ОИМ, у па-



циентов с наличием гипертрофии ЛЖ, перенесшим инсульт и другие осложнения. В рамках мастер-класса проф. Арутюнов представил казахстанским медикам современный взгляд на лечение основных болезней сердца и сосудов, ответил на все вопросы присутствующих докторов. Также были представлены схемы лечения с оптимальным выбором препаратов, эффективных лекарственных комбинаций и дозировок в каждом конкретном случае у пациентов с повышенным АД, ИБС, ХСН. В ходе встречи медики обсуждали не только методы лечения, но и профилактику ССЗ. Уже доказано, что риск развития ССЗ на 25% зависит от наследственности, на 20% от экологии, на 50% от образа жизни

и только на 5% от медицины. Григорий Павлович отметил, что коррекция факторов риска, например отказ от курения и злоупотребления алкоголем, в несколько раз эффективнее медикаментозного лечения и снижает риск на 65%. «Чем тоньше талия, тем дольше жизнь!» – эту знаменитую английскую пословицу лектор повторил неоднократно. Как пояснил профессор Арутюнов, до тех пор пока пациент не нормализует свой вес, каких-то принципиальных успехов в лечении гипертонии ожидать трудно. Кроме того профессор акцентировал внимание на показателе уровня холестерина. Ведь от этого показателя напрямую зависит, насколько высок у того или иного человека риск развития атеросклероза.

В работе конгресса были освещены глобальные вопросы стратегии, тактики ведения и лечения больных с острой и хронической сердечной недостаточностью. Ведь ХСН – это одно из самых частых осложнений болезней сердечно-сосудистой системы. Любая болезнь сердца приводит к снижению способности сердца обеспечивать организм достаточным притоком крови, т.е. к уменьшению его насосной функции.

Нарастающая сердечная недостаточность с течением времени превышает по опасности для жизни больного то заболевание, которое вызвало сердечную недостаточность (ИБС, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, кардиомиопатии, пороки клапанов сердца).

Во многих случаях именно сердечная недостаточность становится причиной смерти и по статистическим данным снижает качество жизни пациента на 81%.

Одним из ярких было еще одно выступление московского ученого, проф. Арутюнова Г.П., посвященное современным аспектам медикаментозного лечения сердечной недостаточности. Как предотвратить развитие и устранить симптомы ХСН, замедлить прогрессирование болезни, каковы пути защиты сердца и других органов-мишеней (мозг,

почки, сосуды), каким образом возможно улучшить качество жизни больного и улучшить прогноз? Исчерпывающие ответы получили гости форума. Докладчик представил алгоритм постановки диагноза ХСН:

- Симптомы и признаки. Установление правильного диагноза начинается с самого первого контакта врача с пациентом: предъявляемые больным жалобы или определение у него клинических признаков должны быть характерным для ХСН.
- Доказательство наличия у больного сердечного заболевания (ЭКГ, определение натрийуретических пептидов).
- ЭхоКГ (определение повреждения миокарда).



- Этиология.
- Выбор оптимальной терапии.

– Конечно, когда мы имеем дело с симптомной ХСН, главная задача на начальном этапе лечения – избавить больного от тягостных симптомов (одышки, удушья, отеков), например, применить диуретики. Но через несколько дней проявятся признаки тяжелой декомпенсации, требующие интенсивной терапии. Поэтому важнейшее значение приобретает замедление прогрессирования ХСН, связанное с защитой органов-мишеней, – акцентирует внимание слушателей Григорий Павлович.

Учитывая все большую распространенность ХСН в мире, следует обратить внимание на пробле-

му профилактики развития ХСН. «Лучше профилактика, чем борьба с последствиями». Эта истина известна со времен Гиппократов, однако до сих пор большинство людей с ней не считаются.

В реальной врачебной практике лечения больных с хронической сердечной недостаточностью диуретики являются неотъемлемой составляющей лечения хронической сердечной недостаточности. И как отметила коллега предыдущего оратора проф. Т.А. Хомазюк: «В схемы лечения включаются препараты всех групп диуретиков – петлевых, тиазидных, калийсберегающих и ингибиторов карбоангидразы. Высокой эффективностью обладают петлевые диуретики, приоритет которых определяется быстрым,

мощным диуретическим и натрийуретическим эффектами, в то время как у больных АГ и сопутствующими нарушениями тиазидоподобные диуретики оказывают антигипертензивный, кардиопротективный и нефропротективный эффекты».

Лечение пациентов с ИБС, которая является вторым по значимости фактором риска ХСН, также крайне важно в плане профилактики ХСН. Для лечения стенокардии наиболее часто применяются – нитраты, β -АБ и блокаторы медленных кальциевых каналов. В то же время имеются неопровержимые доказательства предотвращения ХСН при применении различных иАПФ. Полученные в последние годы данные позволяют

выделить профилактические свойства АРА. После перенесенного ОИМ в качестве профилактики ремоделирования сердца и развития ХСН можно использовать различные нейрогормональные модуляторы β -АБ, иАПФ, АРА и антагонисты альдостерона. Причем сочетание β -АБ с блокадой ренин-ангиотензиновой системы увеличивает эффект терапии. Современным подходам к лечению и ведению пациентов со стабильной ИБС был посвящен мастер-класс, проведенный профессором из Санкт-Петербурга Е.М. Нифонтовым. Еще одним важнейшим средством профилактики ХСН у больных с различными формами ИБС являются статины. Сегодня статины рекомендуются в качестве профилактики ХСН у пациентов с коронарной болезнью сердца.

Сегодня проблема своевременного и адекватного лечения нарушений ритма сердца остро стоит не только в Казахстане, но и во всем мире, так как во многих случаях именно нарушения ритма сердца снижают качество жизни пациентов, а также становятся одной из главных причин смерти пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, внезапная сердечная смерть в результате жизнеугрожающих аритмий уносит более 3 млн. жизней в год на нашей планете. Современным технологиям лечения фибрилляции предсердий посвящено сообщение проф. Г.П. Арутюнова «Мерцательная аритмия. Современные воззрения на лечение», где представлены методы адекватной терапии мерцательной аритмии. Докладчик подчеркнул, что назначение β -АБ – это стратегическое снижение числа сердечных сокращений. Поэтому β -АБ, уменьшая число сердечных сокращений, бесспорно, обеспечивают кардиальную разгрузку и уменьшают риск внезапной смерти пациента. Не надо забывать еще об одном механическом влиянии β -АБ: уменьшая число сердечных сокращений, β -АБ увеличивают продолжительность диастолы, что позволяет более полно заполнить

левый желудочек и, хорошо «растянувшись», миокарду увеличить сократимость.

Иными словами, три основных момента назначения β -АБ – снижение потребности в кислороде, снижение числа сердечных сокра-



щений, пробуждение гибернирующих клеток, суммарно приводят к увеличению продолжительности жизни. Надо совершенно четко понимать, что основная проблема, с которой мы сталкиваемся, когда говорим о β -АБ у больных с недостаточностью кровообращения – это стратегия выбора как самого препарата, так и стратегия ответа на вопрос, когда вы назначите β -АБ.

Все в организме связано. Ни одна функция, ни один орган, ни одна система не работают изолированно. Их непрерывная совместная деятельность поддерживает гомеостаз, обеспечивает слаженность происходящих процессов, защищает. В рамках интерактивного консилиума по проблеме боли с клиническим разбором д.м.н., проф. А.Л. Верткин (заведующий кафедрой клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи МГМСУ) и проф. А.В. Наумов (Москва, Россия) подробно осветили проблему остеоартроза и взаимосвязи его с кардиоваскулярными заболеваниями, а также причинах деструктивных изменений. Лекторы отметили, что при сочетании ОА и

атеросклероза отсутствие или недостаточная эффективность фармакотерапии обусловлена неадекватным контролем патологических изменений микроциркуляторного русла сустава, а назначение НПВП лишь кратковременно приводит к снижению синтеза провоспалительных медиаторов, что способствует снижению интенсивности болевого синдрома и временному увеличению функциональной активности больного. Морфологически это сопровождается замедлением дистрофически-деструктивных процессов в хряще. Примечательно, что каждая рекомендация комментировалась профессорами А.Л. Верткиным, А.В. Наумовым, которые приводили современные факты об инициации, хронизации болевого синдрома и о выборе современной фармакотерапии.

Так как одним из приоритетных направлений научной программы прошедшего Конгресса была профилактика ССЗ, Аркадий Львович



напомнил об основных мерах профилактики дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов, значении активного образа жизни до глубокой старости, рационального питания.

Медицина должна стать более щадящей. В этом заключалась основная мысль доклада известного ученого в республике, главного фармаколога страны акад. Р.С. Кузденбаевой: «Если ранее главным требованием к препаратам была их

эффективность, то теперь – безопасность, так как побочные эффекты от применения сильнодействующих лекарственных средств повышают риск серьезных осложнений, в т.ч. сердечно-сосудистых заболеваний».

«Сага 21 века: инсульт». Почему развивается инсульт? Как избежать инсульта? Как выявить факторы риска? Результат глубокого анализа прекрасно проиллюстрировал в своем выступлении проф. А.Л. Верткин. В необычайной художественной форме, проведя ассоциации с известными героями комедии Н.В. Гоголя «Ревизор», профессор цитировал отрывки из литературного произведения с описанием клинической ситуации.

– Действительно, если «эпидемией» 20 века был инфаркт, то «сага 21 века – инсульт». За последние годы отмечается устойчивая тенденция к увеличению заболеваемости инсультом. Инсульт занимает одно из ведущих мест среди причин смерти и всегда лидирует среди причин стойкой утраты трудоспособности и инвалидизации. Как застраховаться от инсульта? Приоритетным направлением может служить борьба с факторами риска инсульта и раннее выявление больных из групп высокого риска по развитию инсульта, – подчеркнул Аркадий Львович.

Докладчик выделил наиболее значимые факторы риска развития ишемического инсульта, а именно артериальную гипертензию, острый коронарный синдром в анамнезе, фибрилляцию предсердий и сахарный диабет. Проф. А.Л. Верткин – один из самых креативных лекторов на прошедшем конгрессе.

Одним из основных механизмов патогенеза многих сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего атеросклероза, гипертонии, ишемической болезни сердца, инсульта, является нарушение функций эндотелия, под которым понимают дисбаланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциальное защитное действие и факторами, повреждающими стенку сосуда. Механизм участия эндо-

теля в возникновении и развитии различных патологических состояний связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с участием в процессах атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки.

Именно нормализации функции эндотелия как стратегической задачи в предупреждении и лечении ССЗ был посвящен круглый стол, в котором принял участие проф. И.Я. Калвиньш, изобретатель Милдроната, директор Латвийского Института органического синтеза (Рига, Литва).

Применение цитопротекторов в составе комбинированной терапии улучшает клинический статус больных, сократительную функцию левого желудочка, повышает толерантность к физической нагрузке и качество жизни. Изученные спикером препараты использовались в остром периоде заболевания и на этапах реабилитации, что позволило снизить летальность от ИМ, увеличить толерантность к физической нагрузке, улучшить качество жизни больных.

Кроме того, хотя цитопротекторы не в состоянии воздействовать на атеросклеротическую бляшку, они улучшают функцию миокарда и таким образом уменьшают частоту осложнений, возникающих после хирургического лечения ишемической болезни сердца.

Особый интерес участников конгресса вызвало выступление украинского гостя – доктора медицинских наук Л.Г. Воронкова (Институте кардиологии АМН Украины Киев), который привел доказательства эффективности и безопасности Мельдония в лечении больных со стабильной стенокардией в комбинации со стандартной терапией.

– Препараты метаболической терапии, положительно влияющие на выраженность симптомов заболевания и улучшающие качество жизни пациентов, в настоящее время являются неотъемлемым компонентом комплексной терапии ИБС. К таким препаратам относится Мельдоний – корректор мета-



болизма, обладающий доказанным антиангинальным и противоишемическим эффектами, который позволяет оптимизировать энергетический метаболизм миокарда в условиях ишемии и реперфузии.

Модератор В.Ш. Атарбаева подвела итог заседания.

Круглый стол заключался во всестороннем, общеклиническом взгляде кардиолога, терапевта, невролога на актуальность применения метаболической терапии в целях улучшения прогноза сердечно-сосудистых заболеваний. С позиции разных специалистов была определена существенная роль и актуальность применения нейrocитопротекторов в медицине. Присутствовали врачи разных специальностей: терапевты, кардиологи, неврологи, эндокринологи. Все отметили актуальность и своевременность освещения данной темы в медицине, поскольку своевременно начатая метаболическая терапия несёт за собой огромное количество положительных и благотворных эффектов.

Насыщенная деловая программа Конгресса позволила ознакомиться с мировыми достижениями в области медицинских технологий, обсудить стратегию и тактику лечения основных сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины, обменяться опытом работы с отечественными и зарубежными коллегами, получить достоверную информацию из «первых рук», т.к. ведущие карди-

ологи России и Украины являются полноправными участниками многоцентровых рандомизированных исследований, чьи наработки признаны во всем мире.

Выставочная экспозиция новейших разработок отечественных и зарубежных фармацевтических компаний, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий позволила участникам Конгресса получить дополнительную информацию об эффективности, безопасности современных лекарственных средств и особенностях их применения.

Прошедший столь высокий научно-практический форум в Казахстане имеет большое общественное и практическое значение, это признание достижений казахстанских кардиологов в оказании медицинской помощи при сердечно-сосудистой патологии и возможность дальнейшего развития и совершенствования кардиологической службы. Этот форум проводится уже в четвертый раз, что свидетельствует об актуальности проблемы.

Надеюсь, что диалог состоялся – ученые с мировым именем и практикующие врачи нашли много интересных и полезных тем для дискуссий и обсудили перспективы в области кардиологии, а также поделились достижениями, полученными в течение года.

Жамиля Болатова

Российский Национальный конгресс кардиологов

11–13 октября 2011 г. в Москве проходил Российский Национальный конгресс кардиологов. Конгресс собрал рекордное количество участников – более 4 500 врачей–кардиологов, терапевтов и других медицинских работников. Организаторами Конгресса выступили: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), Российский кардиологический научно–производственный комплекс, Государственный научно–исследовательский центр профилактической медицины.



Конгресс является самым масштабным Национальным научным форумом специалистов, работающих в сфере кардиологии и смежных областях медицины. В последние годы интерес к Конгрессу и число его участников постоянно увеличивались. В 2011 году в работе Конгресса приняли участие 3960 зарегистрированных специалистов, в том числе 310 участников из стран СНГ (Азербайджан, Беларусь, Казахстан, Киргизия, Латвия, Молдова, Таджикистан, Узбекистан, Украина). Третий год в работе Конгресса участвуют кардиологи стран дальнего зарубежья. В этом году в Россию приехала представительная делегация из Италии (28 человек), Турции (21 человек), Польши (18 человек), а также кардиологи из Германии, Греции, Великобритании, Франции, Швейцарии, Бельгии и США.

Высокий научный и образовательный уровень мероприятий Конгресса обеспечило участие в нем ведущих российских и зарубежных ученых, клиницистов, талантливых педагогов и организаторов здравоохранения. Во время открытия Конгресса выступили академик РАН и РАМН Чазов Е.И., академик РАМН Оганов Р.Г., профессор Панос Вардас, президент–элект Европейского общества кардиологов. На первом пленарном заседании Конгресса академик РАМН Бузиашвили Ю.И. представил данные о современных диагностических возможностях сердечно–сосудистых заболеваний.

Основные научные направления Конгресса: фундаментальные исследования в кардиологии, новые медицинские технологии в кардиологии, новые подходы к терапии сердечно–сосудистых заболеваний, интервенционная кардиология, хирургические методы лечения сердечно–сосудистых заболеваний, проблемы реабилитации кардиологических больных, профилактика сердечно–сосудистых заболеваний, совершенствование организации кардиологической службы, школы

для практических врачей по диагностике, лечению и профилактике основных сердечно–сосудистых заболеваний. Впервые наиболее важные научные новости комментировались в ходе Конгресса ведущими специалистами и размещались на сайте ВНОК, а также социальных сетях Facebook и Twitter.

В формировании научной программы Конгресса кроме секций ВНОК приняли участие 5 Российских научных обществ и ассоциаций, Европейское общество кардиологов, Турецкое общество кардиологов и Ассоциация кардиологов Италии.

Научная программа Конгресса включала: 2 пленарных заседания, 47 сателлитных симпозиумов, 61 научную сессию, а также лекции, встречи с экспертами, круглые столы, школы для врачей, заседания дискуссионного клуба и интерактивную дискуссию, стендовую сессию (3 дня), конкурс научных работ молодых ученых. Программа Конгресса отражала последние достижения в профилактике и лечении сердечно–сосудистых заболеваний, наиболее актуальные проблемы медицинской науки и практики в области кардиологии. Научная программа Конгресса вызвала огромный интерес у широкой медицинской общественности.

В рамках Конгресса проведены объединенные сессии ВНОК с зарубежными научными обществами и ассоциациями: 1 сессия с Европейским обществом кардиологов, 1 сессия с Турецким обществом кардиологов, и 1 сессия с Ассоциацией кардиологов Италии. Результатом этих сессий стал не только обмен научным опытом, но и достижение договоренностей о международном сотрудничестве в области проведения научных, образовательных мероприятий и издательской деятельности.

В Конкурсе научных работ молодых ученых по специальности кардиология, приняли участие 34 человека из

медицинских учреждений и ВУЗов России. Победители и призеры конкурса (6 человек) получили дипломы, научную литературу, памятные подарки и денежные премии.

В рамках Конгресса проходила выставка с участием 72 экспонентов. Центральное место на выставке занимал стенд ВНОК, который пользовался большой популярностью у участников Конгресса. На стенде была представлена информация о деятельности ВНОК, научная литература. В 2011 году на Конгрессе впервые были представлены отдельные стенды Европейского общества кардиологов и Всемирной федерации сердца. В экспозиции принимали участие 11 издательств. Выставка отечественных и зарубежных лекарственных средств, изделий медицинского назначения, современных информационных технологий и специализированных изданий была тесно связана с научной программой Конгресса. Участники Конгресса имели возможность не только ознакомиться с новейшими препаратами, представленными на выставочных стендах ведущих фармацевтических компаний, но и получить объективную информацию о клинической эффективности препаратов на симпозиумах, дискуссиях, семинарах, лекциях.

На заключительном пленарном заседании были представлены и утверждены следующие Рекомендации ВНОК для практических врачей:

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляций предсердий
2. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике
3. Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний
4. Национальные рекомендации по допуску к занятиям спортом и участию в соревнованиях спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы
5. Национальные рекомендации по прогнозированию и профилактике кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств у кардиологических больных
6. Национальные рекомендации по профилактике первичного инсульта

На заседании был заслушан и обсужден отчет Президента ВНОК, академика РАМН Оганова Р.Г. за отчетный период, который получил положительную оценку. В рамках IX съезда кардиологов России прошло отчетно-выборное заседание делегатов, на котором состоялись выборы Президента и правления ВНОК. Президентом ВНОК единогласно был избран член-корреспондент РАМН Шляхто Е.В. Академик РАМН Оганов Р.Г. был избран Почетным Президентом ВНОК. Вице-президентами ВНОК избрали академика РАМН, член-корреспондента РАН Беленкова Ю.Н., профессора Бойцова С.А., профессора Галявич А.С., профессора Карпова Ю.А., профессора Шальнову С.А. Были приняты изменения и дополнения к Уставу ВНОК

<http://www.scardio.ru/>



V МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС – 2012

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН

6–7 ноября Алматы

8 ноября Шымкент

9 ноября Астана

Направления Конгресса:

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

Ведущие
ученые
Казахстана,
России,
Украины

**Лекции, мастер-классы,
круглые столы, симпозиумы**

Генеральный спонсор



По вопросам участия обращаться по тел: +7(727)327 72 45 моб: +7 (701)724 08 18
e-mail: acg-68@mail.ru, masters.trade@mail.ru



Министерство Здравоохранения РК
Комитет контроля медицинской и фармацевтической
деятельности МЗ РК
РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств,
изделий медицинского назначения и медицинской техники»

III Международная научно-практическая конференция ФАРМАКОНАДЗОР ФАЛЬСИФИКАЦИЯ ЛС

5–6 апреля 2012 г.

**г. Алматы, гостиница «Достык»
(ул. Курмангазы, 36, уг.ул. Шевченко)**

По вопросам участия обращаться
тел. +7(727) 273 45 00, +7 701 658 09 57
E-mail: sh.baidullaeva@dari.kz
+7(727)327 72 45, моб: +7 (701)724 08 18
E-mail: acg-68@mail.ru, masters.trade@mail.ru



МАГНЕ В₆[®] ПРЕМИУМ

Показания к применению

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный.

Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:

- нервозность, раздражительность, легкие тревожные состояния, преходящая усталость, небольшие нарушения сна
- признаки тревоги, такие как желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение (без какой-либо патологии со стороны сердца)
- мышечные судороги, ощущение покалывания в мышцах

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды.

Взрослые: 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды.

Дети в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг): 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 ммоль/кг/сутки), что составляет 2-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды.

Лечение следует прекратить после нормализации уровня магния в крови.

Обычно продолжительность лечения составляет один месяц.

Противопоказания

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

Особые указания

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.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

**ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТЕ
ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
050016, г. Алматы, ул. Кунаева 21Б
тел. +7 (727) 244 50 96,
факс +7 (727) 258 25 96

www.sanofi-aventis.com
www.magneb6.ru



SANOFI 