

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал

Стратегия лечения  
системной красной волчанки  
«до достижения цели»  
(Treat-to-Target SLE)

Гипертрофическая  
кардиомиопатия  
и артериальная  
гипертензия:  
возможно ли сочетание?

Диагностика и лечение  
ревматических аортальных  
пороков сердца

Современная  
антигипертензивная  
терапия – перспективы  
индивидуализированного  
лечения

Инфекционный эндокардит  
в практике ревматолога:  
вопросы клинической  
картины и диагностики



№1 (62), 2016

Кардиология  
Ревматология

# КАРДИОНАТ

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения и социального развития РК  
от 24.12.2015 г. №1507

## мельдоний/ meldonium

### Торговое название

Кардионат

### Международное непатентованное название

Мельдоний

### Лекарственная форма

Капсулы 250 мг

### Состав

Одна капсула содержит

**активное вещество** – мельдония дигидрат (триметилгидразиния пропионата дигидрат) в пересчете на дигидрат без адсорбированной влаги – 250 мг, **вспомогательные вещества**: крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный (аэросил), кальция стеарат, **оболочка капсулы**: титана диоксид (Е 171), желатин.

### Описание

Твердые желатиновые капсулы №1 белого цвета. Содержимое капсул – белый или почти белый кристаллический порошок со слабым запахом. Порошок гигроскопичен, допускается комкование.

### Фармакотерапевтическая группа

Прочие препараты для лечения заболеваний сердца. Прочие кардиотонические препараты  
Код АТХ С01ЕВ

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

После приема внутрь быстро всасывается, биодоступность – 78%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 часа после приема внутрь. Метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками. Период полувыведения зависит от дозы и составляет 3–6 часов.

#### Фармакодинамика

Кардионат – синтетический аналог гамма-бутиробетаина, подавляет гамма-бутиробетаин-гидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот – производных ацилкарнитина и ацилкофермента А. Кардиопротекторное средство, нормализующее метаболизм миокарда. В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами.

### Показания к применению

Кардионат применяют в виде комбинированной терапии в следующих случаях:

- болезни сердца и кровеносной системы: стабильная стенокардия нагрузки, хроническая сердечная недостаточность (I–III функционального класса NYHA), кардиомиопатия, функциональные нарушения деятельности сердца и кровеносной системы;
- острые и хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения;
- пониженная работоспособность, физическая и психоэмоциональная перегрузка;
- в периоде выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

### Способ применения и дозы

*Внутрь. Капсулы следует глотать целиком, запивать водой.*

Ввиду возможного развития возбуждающего эффекта, препарат рекомендуется применять в первой половине дня.

*Заболевания сердца и сосудистой системы, нарушения мозгового кровообращения*

Доза составляет 500–1000 мг в день. Суточную дозу можно применять всю сразу или разделить на две разовые дозы. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг.

*Пониженная работоспособность, перенапряжение и период выздоровления*

Доза составляет 500 мг в день. Суточную дозу можно применять всю сразу или разделить на две разовые дозы. Максимальная суточная доза составляет 500 мг.

Продолжительность курса лечения составляет 4–6 недель. Курс лечения можно повторять 2–3 раза в год.

### Побочные действия

*Часто*

– аллергические реакции

– головные боли

– диспепсия

*Редко*

– повышенная чувствительность, аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, анафилактическая реакция

– возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна

– ощущение «бегания мушек», тремор, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение, нарушения походки, предобморочное состояние, потеря сознания

– изменение ритма сердца, сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия, ощущение дискомфорта в груди/боли в груди

– повышение/понижение кровяного давления, гипертензивный криз, гиперемия, бледность

– воспаление в горле, кашель, диспноэ, апноэ

– дисгевзия (металлический вкус во рту), потеря аппетита, рвотные позывы, тошнота, рвота, накопление газов, понос, боли в животе

– высыпания, общие/макулезные/папулезные высыпания, зуд

– боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы

– поллакиурия

– общая слабость, дрожь, астения, отек, отек лица, отек ног, ощущение жара, ощущение холода, холодный пот

– отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), ускорение работы сердца, эозинофилия

### Противопоказания

– гиперчувствительность к любому из компонентов препарата

– повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях)

– тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения)

– детский и подростковый возраст до 18 лет

– беременность и период лактации

### Лекарственные взаимодействия

Кардионат усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных средств, сердечных гликозидов.

Можно сочетать с антиагрегантными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими лекарственными средствами, диуретиками, бронхолитиками.

Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином, нифедипином,  $\alpha$ -адреноблокаторами, гипотензивными средствами и периферическими вазодилататорами.

### Особые указания

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

Мельдоний не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме.

*Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*  
Нет данных о неблагоприятном воздействии Кардионата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

### Передозировка

*Симптомы*: случаи передозировки Кардионата неизвестны. Препарат малотоксичен, при передозировке возможно усиление побочных реакций.

*Лечение*: симптоматическое. При значительной передозировке следует контролировать функцию печени и почек.

### Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 4 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

### Условия хранения

Хранить в сухом месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

### Срок хранения

3 года. Не применять по истечении срока годности.

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

### Наименование и страна организации-производителя

ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Российская Федерация

### Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ОАО «Нижфарм», Российская Федерация

603950, г. Нижний Новгород

ГСП-459, ул. Салганская, 7

Тел.: (831) 278-80-88

Факс: (831) 430-72-28

веб сайт: <http://www.nizhpharm.ru>

### Наименование и страна организации-упаковщика

ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Российская Федерация

### Адрес организации, принимающей на территории РК претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

Представительство АО «Нижфарм» в РК

050043, Республика Казахстан,

г. Алматы, мкр. Хан-Тангири, 55 б

Тел.: +7 (727) 22-22-100

Факс: +7 (727) 398-64-95

E-mail: [almaty@stada.kz](mailto:almaty@stada.kz)

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

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

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

Выпускающий редактор:  
Карманова Нұртолкын

Журналисты:  
Гленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,  
Петрова Оксана

Технический редактор:  
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:  
Тарадай Татьяна

Фотографы:  
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,  
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

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

Журнал не для продаж.

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

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 1 (62), 2016

Кардиология. Ревматология



**Уважаемые коллеги!**

*Мы рады приветствовать вас на страницах первого в 2016 году номера журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященного кардиологии и ревматологии! Новое – это хорошо забытое старое. Поэтому в наступившем году мы снова возвращаемся к старым болезням, самая распространенная из которых артериальная гипертензия.*

*Открывается журнал обсуждением дискуссионных и нерешенных проблем принятых в 2014 году рекомендаций «Лечение СКВ до достижения цели», который сопровождают комментарии ведущих специалистов.*

*В Клубе кардиологов представлены результаты трехкомпонентной терапии в лечении артериальной гипертензии.*

*Актуальная тема, которую рассматривают в Клубе ревматологов: вопросы клинической картины и диагностики инфекционного эндокардита (ИЭ). Вы можете узнать о современных международных диагностических критериях ИЭ, а также о клинической картине болезни и данных лабораторных и инструментальных исследований.*

*Для практических врачей будет интересна статья, в которой исследованы общие свойства и различия сартанов, имеющие значение для клинической практики. В журнале также большая подборка статей, описывающих клинические случаи, фармакотерапию сердечных и ревматических заболеваний.*

*Развенчание мифов всегда тяжело переносить. Какой препарат выбрать – оригинальный или генерик? Попробуйте разобраться сами.*

*Желаем вам, приятного и познавательного чтения!*

**С уважением, Дуйсеева Гульмира**

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

# УРСОСАН

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)

... бережная забота  
о Вашей печени

Холестерин-ассоциированная  
патология печени

БС

биллиарный сладж 41%

ХЖП

холестаз желчного пузыря до 46%

ЖКБ

желчнокаменная болезнь 5-20%



## Показания к применению

- синдром билиарного сладжа (холестаза); растворение холестериновых желчных камней при функционирующем желчном пузыре и невозможности удаления камней хирургическим или эндоскопическим методами
- острый и хронический гепатит
- токсические (в т. ч. лекарственные) поражения печени
- алкогольная болезнь печени
- неалкогольный стеатогепатит
- первичный билиарный цирроз печени в стадии компенсации
- первичный склерозирующий холангит
- кистозный фиброз печени при муковисцидозе
- послеоперационный период по поводу атрезии внутрипеченочных желчных путей
- дискинезия желчевыводящих путей
- билиарный рефлюкс-гастрит, рефлюкс-эзофагит
- профилактика рецидивов камнеобразования после холецистэктомии
- профилактика поражений печени при применении гормональных контрацептивов и цитостатиков

## Способ применения и дозы

Урсосан принимают внутрь, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. При диффузных заболеваниях печени суточная доза Урсосана делится на 2-3 приема, капсулы принимают вместе с едой. **При острых и хронических гепатитах** назначают в суточной дозе 10 мг/кг, которая принимается 2-3 раза в день вместе с едой в течение длительного времени (от нескольких месяцев до нескольких лет). **При желчнокаменной болезни (растворение холестериновых желчных камней и билиарный сладж), дискинезии желчевыводящих путей** суточная доза составляет 15 мг/кг и принимается однократно на ночь. Курс лечения для растворения камней продолжается до полного растворения с последующим приемом в течение 3-х месяцев для профилактики рецидивов камнеобразования. При дискинезии желчевыводящих путей курс лечения устанавливается врачом. При билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите - по 250 мг (1 капсула) в сутки, перед сном. Курс лечения - от 10-14 дней до 6 мес., при необходимости - до 2 лет. После холецистэктомии для профилактики повторного холелитиаза - 250 мг 2 раза в сутки в течение нескольких месяцев. Для профилактики поражений печени при применении гормональных контрацептивов и цитостатиков - 250 мг 2 раза в сутки в течение нескольких месяцев. **При токсических, лекарственных поражениях печени, алкогольной болезни печени** - 10-15 мг/кг/сут в 2-3 приема. Длительность терапии составляет 6-12 месяцев и более. **При первичном билиарном циррозе:** 10-15 мг/кг/сут (при необходимости - до 20 мг/кг) в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес до нескольких лет. **При первичном склерозирующем холангите** - 12-15 мг/кг/сут (до 20 мг/кг) в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес. до нескольких лет. **При неалкогольном стеатогепатите** - 13-15 мг/кг/сут. в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес. до нескольких лет. **При муковисцидозе** детям старше 6 лет, с массой тела больше 34 кг, назначают в дозе 20-40 мг/кг/сут. в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес. до нескольких лет. Детям с массой тела менее 34 кг (чаще в 6-13 лет) рекомендуется суточная доза 10 мг/кг веса. **В послеоперационный период** по поводу атрезии внутрипеченочных желчных путей - 10-15 мг/кг/сут в 2-3 приема. Длительность терапии составляет 6-12 месяцев и более.

## Побочные действия:

**Редко:** боль в правом подреберье, тошнота, рвота, диарея (может быть дозозависимой), запоры, проходящее (транзиторное) повышение активности «печеночных» трансаминаз, аллергические реакции (крапивница, обычно в начале лечения), обострение ранее имевшегося псориаза, алопеция

## Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата наличие рентгеноположительных (с высоким содержанием кальция) желчных камней; нефункционирующий желчный пузырь; желчно-, желудочно-, кишечный свищ; острый холецистит; острый холангит; цирроз печени в стадии декомпенсации; печеночная и/или почечная недостаточность; обтурация желчевыводящих путей; острые инфекционные заболевания желчного пузыря и желчных протоков эмпиема желчного пузыря; I триместр беременности и период лактации; детский возраст до 6 лет

## Лекарственные взаимодействия

Антациды, содержащие алюминий и ионообменные смолы (холестирамин), снижают абсорбцию. Гиполипидемические лекарственные средства (особенно клофибрат), эстрогены, неомицин или прогестины увеличивают насыщение желчи холестерином и могут снижать способность растворять холестериновые желчные конкременты. Урсодезоксихолевая кислота может повысить абсорбцию циклоспорина в кишечнике.

## Особые указания

Применение урсодезоксихолевой кислоты во время II и III триместра беременности можно назначать после тщательной оценки ожидаемой пользы для матери и риска для плода от применения препарата.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.* Применение препарата не оказывает влияния на способность управлять автотранспортом или потенциально опасными механизмами.

## Условия отпуска из аптек По рецепту

**Перед назначением и применением изучите инструкцию**

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE).  
 Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов.  
*С.К. Соловьев, Е.А. Асеева, Т.В. Попкова, Н.Г. Ключкина, Т.М. Решетняк, Т.А. Лисицына,  
 Н.М. Кошелева, М.Э. Цанян, А.А. Меснянкина, Т.А. Панафидина, Л.В. Кондратьева,  
 Н.В. Середавкина, Е.В. Герасимова* ..... 8

## СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Современная антигипертензивная терапия – перспективы индивидуализированного лечения.  
*Э.В. Супрун*..... 16

Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. *Э.В. Супрун*..... 20

## ОБЗОРЫ

Гипертрофическая кардиомиопатия и артериальная гипертензия: возможно ли сочетание?  
*Н.С. Крылова, Ф.М. Хашиева, А.Е. Демкина, Е.А. Ковалевская, Н.Г. Потешкина* ..... 26

Остеоартроз: новые возможности в лечении. *Б.Г. Исаева* ..... 36

Роль ингибиторов АПФ КРКА в лечении артериальной гипертензии: 25-летний опыт.  
*Вероника Хрибар, Дарья Милованович Ярх* ..... 40

Severe cardiomyopathy in a young patient with complete deficiency of adipose triglyceride lipase due to a novel mutation in PNPLA2 gene. *Maria Barbara Pasanisi, Sara Missaglia, Denise Cassandrini, Franco Salerno, Stefania Farina, Daniele Andreini, Piergiuseppe Agostoni, Lucia Morandi, Marina Mora, Daniela Tavian*..... 52

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Диагностика и лечение ревматических аортальных пороков сердца.  
*В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко* ..... 55

Все ли сартаны одинаковы? *О.Д. Остроумова, В.А. Дудаев, Л.И. Фролова*..... 60

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения.  
*Н.М. Никитина, И.А. Афанасьев, Т.А. Романова, А.П. Ребров* ..... 66

Мельдоний в лечении больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией.  
*И.И. Ермакович* ..... 72

Гомеостаз магния у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца:  
 возможности коррекции препаратами магния. *О.И. Левина, В.Л. Макаров, С.К. Чурина* ..... 78

Возможности коррекции нарушений липидного обмена ингибиторами  
 ангиотензинпревращающего фермента в условиях реальной клинической практики.  
*С.В. Недогода, Т.Е. Морозова*..... 82

Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Л.Ю. Дроздова, О.В. Лерман, В.А. Невзорова, И.И. Резник, Г.В. Шавкута, Д.А. Яхонтов, рабочая группа исследования ..... 85

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

Место трехкомпонентной терапии в лечении артериальной гипертензии: эффективность комбинации амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид. Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Е.А. Троицкая ..... 92

## **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Клинический случай течения острого аллергического миокардита под «маской» инфаркта миокарда. Н.А. Шостак, А.А. Клименко, В.С. Шеменкова, Н.В. Заикина ..... 102

Высокая эффективность небиволола и улучшение качества жизни пациентов. А.С. Аксельрод ..... 106

Случай диагностики апикальной формы гипертрофической кардиомиопатии у пациентки с клиникой прогрессирующей стенокардии. Н.С. Крылова, А.Е. Демкина, Ф.М. Хашиева, Е.А. Ковалевская, Н.Г. Потешкина, А.Е. Ванюков ..... 114

## **В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

Бренды и генерики – мифы и реальность. И.А. Зупанец, Н.П. Безуглая ..... 119

Нормо-брадисистолическая форма фибрилляции предсердий (синдром Фредерика): поздняя диагностика и лечение. Н.Е. Трекина, А.В. Руденко, И.А. Урванцева, Л.В. Саламатина, Е.В. Корнеева ..... 123

Опыт применения препарата Кардионат в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. Д.А. Капсултанова, Г.Б. Ползик, И.А. Алмаскызы, А.Т. Кодасбаев, З.С. Макашева, Ж.А. Сембаева, Б.Г. Тулегенова ..... 127

Соотношение фармакологических и клинических эффектов перорального антикоагулянта как критерий выбора оптимального препарата для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений. С.Р. Гиляревский ..... 130

## **КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ: ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД**

Инфекционный эндокардит в практике ревматолога: вопросы клинической картины и диагностики. Б.С. Белов, Г.М. Тарасова ..... 140

**НОВОСТИ** ..... 154

С.К. Соловьев, Е.А. Асеева, Т.В. Попкова, Н.Г. Клюквина,  
Т.М. Решетняк, Т.А. Лисицына, Н.М. Кошелева, М.Э. Цанян,  
А.А. Меснянкина, Т.А. Панафилина, Л.В. Кондратьева,  
Н.В. Середавкина, Б.В. Герасимова  
ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии  
им. В.А. Насоновой, г. Москва



## Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов

Начало нового тысячелетия ознаменовано существенным прогрессом в развитии ревматологии: более глубоко изучен патогенез многих ревматических заболеваний (РЗ), валидированы критерии диагностики, разработаны индексы активности, внедрены понятия ремиссии и обострения, большое внимание стало уделяться изучению качества жизни пациентов. Существенно расширена возможность фармакотерапии иммуновоспалительных РЗ за счет появления генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Изменилась и стратегия терапии пациентов с РЗ. В 2010 г. выдвигается концепция «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target) для ревматоидного артрита, а позднее для анкилозирующего спондилита. В январе 2013 г. по инициативе ведущих мировых ревматологов стартовал проект создания концепции «Лечение до достижения цели» для системной красной волчанки (СКВ). Результатом их работы стали опубликованные в 2014 г. рекомендации «Лечение СКВ до достижения цели», сформулированные в виде 4 основополагающих принципов и 11 основных рекомендаций. Цель данной публикации – общая характеристика основных положений принципов и рекомендаций с комментариями ведущих специалистов-люпологов с учетом особенностей СКВ в Российской Федерации и обсуждением некоторых дискуссионных и нерешенных проблем.

Начало XXI в. ознаменовалось активным развитием ревматологии. Более глубоко изучен патогенез многих ревматических заболеваний (РЗ), валидированы диагностические критерии, разработаны индексы активности, внедрены понятия ремиссии и обострения, большое внимание стало уделяться изучению качества жизни (КЖ) пациентов. Существенно расширена возможность фармакотерапии иммуновоспалительных РЗ за счет появления генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с хорошо доказанной эффективностью и малой токсичностью, которых в настоящее время насчитывается уже несколько десятков. Однако прогноз любого РЗ зависит от правильно выбранной стратегии терапии.

В 2010 г. была сформулирована концепция «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T) для ревматоидного артрита [1]. Эта стратегия базируется на ранней диагностике, которая определяет возможность раннего же назначения активной тщательно контролируемой противовоспалительной терапии, цель которой – максимально быстрое достижение ремиссии или низкой активности болезни [2]. В 2011 г. подобные рекомендации были разработаны и для спондилоартритов [3, 4].

В январе 2013 г. по инициативе ведущих мировых ревматологов Ronald F. Van Vollenhoven, Josef Smolen, Marta Mosca и Matthias Schneider стартовал проект создания концепции «Лечение до достижения цели» для системной красной волчанки (СКВ).

В состав международной рабочей группы по T2T/СКВ входили ревматологи, нефрологи, дерматологи, терапевты, клинические иммунологи и представители организации пациентов. Помимо большого количества экспертов из стран Европы, в работе участвовали ревматологи из большинства регионов мира, включая Северную и Южную Америку, Юго-Восточную Азию, а также Австралию и Океанию.

В 2014 г. были опубликованы подготовленные этой группой рекомендации «Лечение СКВ до достижения цели» [5]. Они сформулированы в виде 4 основополагающих принципов и 11 основных рекомендаций, представленных в таблице.

### 1. Основополагающие принципы

1. Лечение СКВ должно базироваться на совместном решении информированного пациента и лечащего(-их) врача(-ей).



Таблица. Лечение СКВ «до достижения цели»: основополагающие принципы и основные рекомендации

Основополагающие принципы	
1.	Лечение СКВ должно базироваться на совместном решении информированного пациента и лечащего(-их) врача(-ей)
2.	Лечение СКВ должно быть направлено на достижение долгосрочной выживаемости, предупреждение необратимых органных повреждений, улучшение КЖ, связанного со здоровьем (КЖСЗ), за счет контроля активности заболевания, минимизации проявлений сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности
3.	Лечение СКВ требует понимания множества аспектов и проявлений данного заболевания, которые могут обуславливать необходимость мультидисциплинарного подхода
4.	Пациенты с СКВ нуждаются в долгосрочном мониторинге и периодическом пересмотре и/или коррекции терапии
Основные рекомендации	
1.	Целью лечения СКВ должно быть достижение ремиссии заболевания или минимально возможной активности, оцениваемой на основании официально утвержденных индексов активности СКВ и/или органоспецифических маркеров
2.	Терапевтической целью должно быть предупреждение обострений заболевания (особенно тяжелых), что является реалистичной целью лечения СКВ
3.	При отсутствии клинических симптомов заболевания не рекомендуется усиление терапии у пациентов только на основании стабильной или персистирующей серологической активности
4.	Значимой целью лечения СКВ должно быть предупреждение развития необратимых органных повреждений, поскольку они являются предикторами дальнейшего прогрессирования заболевания и смерти
5.	Помимо контроля активности заболевания и предупреждения развития необратимых органных повреждений, лечение должно быть направлено на устранение факторов, отрицательно влияющих на КЖСЗ, таких как утомляемость, боль и депрессия
6.	У пациентов с СКВ следует как можно раньше диагностировать и проводить адекватное лечение поражения почек
7.	После индукционной терапии люпус-нефрита для улучшения исхода рекомендуется иммуносупрессивное лечение на протяжении как минимум 3 лет
8.	Поддерживающая терапия СКВ должна быть направлена на достижение минимальной дозировки глюкокортикоидов (ГК), необходимой для контроля заболевания; при наличии возможности ГК должны быть полностью отменены
9.	Целью лечения СКВ должны быть профилактика и лечение нарушений, связанных с антифосфолипидным синдромом (АФС); терапевтические рекомендации в данном случае не отличаются от принятых у пациентов с первичным АФС
10.	Независимо от применения других методов лечения, серьезное внимание следует уделить рассмотрению возможности назначения противомаларийных препаратов
11.	Для достижения контроля за сопутствующими заболеваниями у пациентов с СКВ следует рассмотреть возможность назначения соответствующих препаратов в дополнение к иммуномодулирующей терапии

Ключевым компонентом процесса принятия решения о лечении СКВ является самостоятельность пациента: пациент(-ка) должен(-на) быть центром данного процесса и принимать в нем активное участие. В большинстве случаев врач должен быть специалистом, имеющим опыт лечения СКВ, и должен работать в команде, что предусматривает использование междисциплинарного подхода. Каждое терапевтическое решение должно быть индивидуальным и сбалансированным. Совместное принятие решения – это диалог, который происходит между пациентом и медицинским работником с целью совместного выбора тактики лечения. В процессе данного диалога необходимо, чтобы и пациент, и медицинский работник понимали, какие факторы имеют значение для другой стороны при выборе метода лечения (NHS 2012, <http://sdm.right-care.nhs.uk/about/shared-decision-making/>).

**Комментарий.** Нередко в Российской Федерации ревматолог, работающий как в поликлинике, так и в стационаре, уделяет мало времени и внимания до-

стижению взаимопонимания с больным СКВ. Это в первую очередь можно объяснить большой нагрузкой на врача, недостаточной квалификацией, отсутствием навыков общения с пациентом. Мы рекомендуем обсуждать с пациентом простые и понятные цели: достижение ремиссии (отсутствие симптомов болезни, минимальная терапия, успешная учеба, возможность работать, иметь семью и детей). Целесообразно проведение специальных семинаров и лекций, посвященных этой теме, в рамках последипломного образования врачей-ревматологов.

**2. Лечение СКВ должно быть направлено на достижение долгосрочной выживаемости, предупреждение необратимых органных повреждений, улучшение КЖСЗ за счет контроля активности заболевания, минимизации проявлений сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности.**

Данный принцип подчеркивает, что лечение СКВ имеет не одну цель, а скорее диапазон целей, которые

следует принимать во внимание. Рабочая группа обсудила вопрос о том, можно ли создать «иерархию целей». Несмотря на то что некоторые элементы являются само собой разумеющимися (к примеру, выживаемость имеет приоритет над снижением дозы ГК), рабочая группа не смогла вывести окончательные рекомендации в отношении иерархии целей лечения.

**Комментарий.** Можно полностью согласиться с авторами рекомендаций относительно необходимости учитывать диапазон целей. Зачастую у пациента имеется несколько проблем, и решение каждой из них может являться самостоятельной целью или компонентом более общей задачи. Например, поражение кожи, слизистых оболочек, суставов, скорее всего, обусловлено активностью СКВ, на снижение которой и должны быть направлены усилия ревматолога. В то же время другими целями могут быть подбор адекватной дозы ГК, достижение минимальной токсичности лекарственного препарата, профилактика и лечение сопутствующей инфекции, вынашивание беременности, возможность продолжения учебы, работы и т.д. Можно согласиться также, что выживаемость может иметь приоритет над рядом других целей.

### 3. Лечение СКВ требует понимания множества аспектов и проявлений данного заболевания, которые могут обуславливать необходимость мультидисциплинарного подхода.

Рабочая группа экспертов подчеркивает, что многообразие клинических проявлений СКВ требует не только осведомленности ревматолога об этих проявлениях, но и привлечения в ряде случаев врачей других специальностей.

**Комментарий.** Ревматолог, имеющий достаточно большой опыт ведения больных СКВ, безусловно обладает соответствующими знаниями, позволяющими своевременно диагностировать, назначать терапию и проводить мониторинг разнообразных поражений органов и систем у больных СКВ [6]. Однако и в нашей стране, и за рубежом экспертов в области диагностики и лечения этого заболевания явно недостаточно; более того, в ряде случаев даже опытному ревматологу нужна помощь других специалистов: кардиолога, нефролога, невролога, психиатра, гематолога, дерматолога и др. Особое значение приобретает совместное ведение беременной пациентки с СКВ ревматологом и акушером-гинекологом.

### 4. Пациенты с СКВ нуждаются в долгосрочном мониторинге и периодическом пересмотре и/или коррекции терапии.

В случае с некоторыми другими хроническими заболеваниями существует традиция проводить лечение только тогда, когда оно необходимо, т.е. в период криза или если пациент нуждается в неотложной медицинской помощи. Эксперты признают этот подход для СКВ неприемлемым (как, к примеру, при сахарном диабете). СКВ может вызывать серьезные нарушения на уровне различных органов, которые пациент может не замечать до момента развития значительного повреждения

(почечная недостаточность) или жизнеугрожающей цитопении. Аналогичным образом, подобный риск может быть обусловлен терапией СКВ (иммуносупрессантами). Так, если препараты принимаются дольше, чем это действительно необходимо, или в слишком высоких дозах (например, ГК в неадекватно высоких дозах), это вызывает серьезные долгосрочные последствия. По всем указанным выше причинам пациенты с СКВ должны подвергаться регулярному мониторингу и, в частности, получаемая ими терапия должна пересматриваться и корректироваться с установленными временными интервалами. Лечение должно подбираться индивидуально для каждого пациента.

**Комментарий.** Можно полностью согласиться с мнением экспертной группы о необходимости мониторинга и коррекции терапии у больных СКВ. Очень важно убедить пациента в необходимости регулярного мониторинга, который является обязательным условием достижения ремиссии и сохранения высокого КЖ. Пациент с СКВ должен быть хорошо информирован о провоцирующих факторах и симптомах обострения, побочном действии лекарств и признаках развития повреждений органов. Регулярный мониторинг позволяет вовремя проводить коррекцию терапии и способствует замедлению прогрессирования необратимых органных повреждений. При активной СКВ оптимальным считается ежемесячное наблюдение пациента с контролем общеклинических, биохимических и иммунологических показателей крови (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ, С-реактивный белок, антитела к ДНК, антинуклеарный фактор, С3- и С4-компоненты комплемента; при поражении почек – контроль уровня общего белка, креатинина, клубочковой фильтрации) и мочи. Врач должен уметь во время каждого визита оценить активность СКВ при помощи любого валидированного индекса (SLEDAI, BILAG, SLAM и т.д.). При снижении активности заболевания мониторинг должен осуществляться каждые 3 мес., при достижении ремиссии – каждые 6 мес. Лечение должно быть подобрано индивидуально для каждого пациента с учетом клинических проявлений, активности заболевания и скорости нарастания необратимых органных повреждений (степень которых оценивается каждые 6 мес. по индексу повреждения SLICC) [6, 7].

## 2. Основные рекомендации

### 1. Целью лечения СКВ должно быть достижение ремиссии заболевания или минимально возможной активности, оцениваемой на основании официально утвержденных индексов активности СКВ и/или органоспецифических маркеров.

Согласно данным эпидемиологических исследований с долгосрочным периодом наблюдения (>5 лет), было установлено, что активность СКВ, оцениваемая в отдельных временных точках или на протяжении длительного периода, прямо пропорциональна частоте неблагоприятных для пациента исходов, к которым относятся прогрессирование необратимого поражения органов-мишеней и

смерть пациента. Эта взаимосвязь была характерна и для утвержденных индексов, используемых для общей оценки активности СКВ. К ним относятся индексы SELENA-SLEDAI [среднее значение >3,5 во время предыдущих визитов свидетельствует о том, что отношение шансов (ОШ) прогрессирования равно 1,7], SLEDAI-2K (ОШ смерти на 1 единицу, с поправкой на среднее значение, составляет 1,15), SLAM-R (ОШ поражения органов-мишеней на 1 единицу составляет 1,15) и BILAG (ОШ смерти на 1 единицу – 1,15; ОШ впервые возникшего поражения органа-мишени на 1 единицу – 1,08). Кроме того, существуют органоспецифические маркеры умеренной или тяжелой активности СКВ, относящиеся к гематологическому, нейропсихическому и почечному доменам, они также связаны с прогрессированием поражения органов-мишеней и/или летальностью. Наиболее существенные доказательства получены для люпус-нефрита: достижение полного ответа на лечение со стороны почек (ремиссия), который обычно определяется как стабилизация/улучшение функции почек, сопровождающееся протеинурией слабой степени (<0,5–1 г/сут.) ± наличие неактивного осадка мочи, – после иммуносупрессивной терапии ассоциировалось со значительным снижением риска прогрессирования до терминальной стадии болезни почек (ESRD). Рабочая группа рассмотрела вопрос о том, является ли определение «ремиссии» СКВ общим или органоспецифическим. Было признано, что отсутствует общепринятое определение данного состояния и что эксперты расходятся во мнениях относительно того, должно ли наиболее приемлемое определение понятия «ремиссия» отражать только клинические аспекты, только клинические и серологические аспекты или же клинические и серологические аспекты с определенными ограничениями в отношении препаратов, разрешенных для пациента, находящегося в стадии ремиссии. В рамках более ранней инициативы Европейской антиревматической лиги (EULAR) попытки полностью решить данную проблему оказались безуспешными. Было установлено, что формулирование четкого определения понятия «ремиссия» выходит за рамки текущего проекта по Х2Х/СКВ, однако рабочая группа по Х2Х/СКВ планирует дальнейшую работу в данной области. Также было признано, что концепция «органоспецифических исходов» может быть применима для некоторых, но не для всех проявлений СКВ. Согласно настоящим рекомендациям, у каждого пациента с СКВ должен регулярно проводиться мониторинг как минимум одного утвержденного показателя активности заболевания наряду с органоспецифическими маркерами.

**Комментарий.** Определение ремиссии при СКВ до сих пор отсутствует. В когортных исследованиях частота выявления пациентов с отсутствием клинических симптомов, нормальными иммунологическими показателями и не нуждающихся в патогенетической терапии на протяжении 5 лет не превышает 1–1,5%. Обсуждаются понятия ремиссии «клинической», «клинико-серологической», «медикаментозной» (отсутствие симптомов и иммунологических маркеров на фоне терапии). Можно ли говорить об «изле-

чении» СКВ, когда в ряде случаев в течение 10–20 лет пациент не получает никакой терапии и полностью отсутствуют симптомы и маркеры болезни?

**2. Терапевтической целью должно быть предупреждение обострений заболевания (особенно тяжелых), что является реалистичной целью лечения СКВ.**

У пациентов с СКВ имеется тенденция к высокой variability течения заболевания, при этом периоды отсутствия симптомов чередуются с обострениями. В недавних исследованиях по лечению СКВ и его зависимости от используемого показателя активности у 64–74% пациентов могли наблюдаться обострения заболевания различной степени тяжести после изначального достижения низкой активности. Тяжелые обострения СКВ, которые в типичных случаях предусматривают обязательное применение средних или высоких доз ГК и/или начало либо усиление иммуносупрессивной терапии, возникали у 17–38% пациентов. Аналогичным образом, в ходе исследований по люпус-нефриту было установлено, что обострение почечных проявлений возникало у 38–65% пациентов, а тяжелое ухудшение состояния почек – у 8–26% пациентов, изначально отвечавших на иммуносупрессивную терапию. Таким образом, несмотря на разнородность используемых определений и длительности периодов наблюдения, данные, полученные в неэкспериментальных и контролируемых исследованиях, свидетельствуют о том, что у 10–40% пациентов с СКВ может быть достигнуто состояние длительного (>1 года) отсутствия обострений и/или ремиссия заболевания. В большом количестве исследований было установлено, что обострения СКВ (особенно тяжелые) могут оказывать неблагоприятное влияние на долгосрочные исходы для пациентов. Это свидетельствует о том, что предупреждение обострений может быть важной целью лечения СКВ. Существуют достаточные доказательства того факта, что обострения волчаночного нефрита, наблюдаемые после первичного ответа на иммуносупрессивную терапию, особенно тяжелые, характеризуются значительным снижением скорости клубочковой фильтрации, реактивацией осадка мочи и повышением выраженности протеинурии, сопровождаются повышением риска (ОШ 13,9) развития необратимого повреждения почек или смерти. Аналогичная зависимость наблюдалась для нейропсихических и общих проявлений обострения СКВ. Таким образом, не только эксперты, но и данные литературы подтверждают, что **предупреждение обострений должно рассматриваться как цель лечения, и эта цель является реалистичной.** Конечно, ее «реалистичность» не означает, что она может быть достигнута у каждого пациента, однако предполагается, что существуют методы лечения, которые могут предупреждать развитие как минимум части обострений, что в приемлемой степени соотносится с рисками развития нежелательных реакций (НР).

**Комментарий.** Мы полностью разделяем утверждение экспертов, что обострения СКВ, особенно тяжелые, резко увеличивают риск развития неблагоприятного исхода. На наш взгляд, «реалистичность» предупреждения обострений основана на: а) тщательном мониторинге пациентов, входящих в группу

риска развития обострения (например, с волчаночным нефритом); б) максимально быстро и эффективно подавлении активности в период обострения; в) более широком назначении ГИБП как в фазе индукции (ритуксимаб), так и в фазе достижения и поддержания низкой активности/ремиссии (белimumаб).

**3. При отсутствии клинических симптомов заболевания не рекомендуется усиление терапии у пациентов только на основании стабильной или персистирующей серологической активности.**

Если у пациентов нет клинических симптомов СКВ, но имеются признаки серологической активности (повышение титра антител к ДНК, снижение уровня комплемента), это свидетельствует о повышении риска обострения, в том числе тяжелого, с поражением почек или других жизненно важных органов. В подобных случаях рекомендуется тщательный мониторинг. Тем не менее прогностическая ценность данных тестов является средней, поэтому у конкретного пациента может существовать значимое несоответствие между серологическими показателями и клиническим исходом. В связи с этим рабочая группа сделала следующее заключение: у пациентов со стабильной или персистирующей серологической активностью на фоне клинически бессимптомного течения усиление терапии только на основании серологических данных проводить не следует. Это также подтверждается результатами крупного когортного исследования. В нем наблюдались пациенты, у которых на фоне клинически бессимптомного течения СКВ отмечалась длительная (от 2 до 10 лет) серологическая активность. Было установлено, что поражение органов-мишеней у них было менее выраженным, чем у других пациентов с СКВ.

*Комментарий.* По данным анализа российской когорты больных СКВ РЕНЕССАНС, частота необратимых повреждений внутренних органов, в частности развитие катаракты, достигает 34%, что ассоциируется с длительным и зачастую мало обоснованным назначением высоких и средних доз ГК. По нашему мнению, можно согласиться с рекомендациями группы экспертов о нецелесообразности усиления терапии у больных СКВ при наличии только высоких показателей иммунологической активности из-за высокого риска развития НР (инфекции, асептический некроз, катаракта, атеросклероз и др.).

**4. Значимой целью лечения СКВ должно быть предупреждение развития необратимых органических повреждений, поскольку они являются предикторами дальнейшего прогрессирования заболевания и смерти.**

В нескольких когортных исследованиях, проведенных на большом количестве пациентов, было установлено, что прогрессирование необратимых поражений органов-мишеней при СКВ является серьезным прогностическим фактором последующего распространения поражений в тех же или других органах-мишенях (ОИШ 1,30 на 1 единицу индекса повреждения SDI), а также повышения летальности (ОИШ 1,40 на 1 единицу SDI). Эта взаимосвязь наблюдалась как для общего индекса SDI, так и для отдельных его доменов, особенно почечных и нейропсихических проявлений. Кроме того, указанные эффекты не

зависели от того, началось прогрессирование на раннем (в течение первых 1–3 лет) или на позднем этапе заболевания, или от того, было поражение напрямую обусловлено основным заболеванием либо было признано последствием долгосрочной терапии или сопутствующего заболевания. Таким образом, профилактика развития поражений органов-мишеней включает в себя контроль активности заболевания, предупреждение обострений и избегание токсических эффектов лекарственных препаратов. Надежным критерием оценки поражения органов-мишеней является SDI.

*Комментарий.* Своевременное выявление необратимого органического повреждения, мониторинг динамики органических повреждений, а также их профилактика у больных СКВ должны стать одной из приоритетных целей ревматолога. В настоящее время единственным надежным инструментом оценки необратимых органических повреждений является индекс SDI, подсчет и оценка которого должны осуществляться ревматологом при каждом визите пациента.

**5. Помимо контроля активности заболевания и предупреждения развития необратимых органических повреждений, лечение должно быть направлено на устранение факторов, отрицательно влияющих на КЖСЗ, таких как утомляемость, боль и депрессия.**

Снижение КЖСЗ у пациентов с СКВ является результатом самого заболевания, но часто оно также обусловлено одновременным существованием отягощающих факторов, особенно утомляемостью, болью и депрессией [8–14]. Оптимизация КЖСЗ должна рассматриваться независимо от принятого решения о лечении и ведении пациента. Иначе говоря, рекомендуется ориентироваться на упоминавшиеся выше цели (ремиссия, отсутствие обострений и т.д.), поскольку они в то же время предусматривают положительное влияние на ряд других факторов, которые могут потенциально снижать КЖСЗ. Рабочая группа обсудила вопрос о том, должно ли КЖСЗ являться дополнительной целью лечения, и приняла следующее решение: достижение всех ранее названных целей лечения способствует повышению КЖСЗ, поэтому данная цель уже учитывается. С точки зрения пациентов, конечной целью является «выжить и жить хорошо».

*Комментарий.* Задачи – «не дать умереть» для врача, и «выжить» для пациента – на сегодняшний день в большинстве случаев успешно решаются. Современные методы диагностики и лечения обеспечивают значительную продолжительность жизни больных СКВ (10-летняя выживаемость – свыше 90%). При этом тщательный мониторинг активности, своевременное и адекватное ее подавление, профилактика обострений и использование современных высокоэффективных и малотоксичных ГИБП. Своевременное выявление и коррекция утомляемости, депрессии и боли не только улучшают КЖСЗ пациентов, но и могут способствовать снижению активности заболевания. Недавно проведенное Т.А. Лисицыной исследование [9] показало, что для большинства (78,8%) больных СКВ характерны психические расстройства преимущественно тревожно-депрессивного спектра

с преобладанием хронических вариантов депрессии. В многофакторной модели установлена связь умеренного когнитивного расстройства при СКВ с длительностью расстройств тревожно-депрессивного спектра, наличием дистимии, высоким уровнем тревоги по шкале HADS ( $\geq 8$  баллов), хроническим психосоциальным стрессовым фактором, возрастом пациента, высоким суммарным коронарным риском развития ишемической болезни сердца и наличием острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

Хронический психосоциальный стрессовый фактор играет значимую роль в провокации дебюта и обострения СКВ и расстройств тревожно-депрессивного спектра более чем у 60% пациентов. Высокая активность СКВ ассоциируется с выраженной депрессией и делирием. У больных СКВ депрессия усиливает восприятие боли (ОШ 5,02 и 1,86 соответственно), усугубляет усталость (ОШ 5,75 и 6,34 соответственно) и нарушения сна (ОШ 3,88), снижает КЖСЗ и приверженность лечению. При СКВ сильный хронический повседневный стресс и депрессия – факторы риска высокого индекса повреждения, а дистимия – фактор риска летального исхода за трехлетний период наблюдения (в многофакторной модели); длительность депрессии, когнитивные нарушения, тоскливая аффективность, высокий уровень хронического повседневного стресса, клинически значимая усталость и низкое КЖ являются независимыми факторами, негативно влияющими на выживаемость больных СКВ.

#### **6. У пациентов с СКВ следует как можно раньше диагностировать и проводить адекватное лечение поражения почек.**

Поздняя диагностика и позднее начало иммуносупрессивной терапии волчаночного нефрита ассоциированы с повышением риска рецидива (ОШ 1,03 при отсрочке установления диагноза на 1 мес.) и развития терминальной почечной недостаточности (ОШ 4,2 при отсрочке установления диагноза  $>6$  мес.). Установлено, что комбинация ГК с иммуносупрессантами более эффективна при люпус-нефрите, чем монотерапия ГК.

#### **7. После индукционной терапии люпус-нефрита для улучшения исхода рекомендуется иммуносупрессивное лечение на протяжении как минимум 3 лет.**

На основании результатов контролируемых исследований и длительного наблюдения следует рекомендовать проведение поддерживающей терапии при люпус-нефрите в течение как минимум 3 лет. Это также подтверждается результатами неэкспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что раннее (до 18–24 мес. после достижения ответа на лечение) снижение дозы или прекращение иммуносупрессивной терапии сопровождается повышением риска обострения люпус-нефрита (ОШ 2,6).

**Комментарий.** Для раннего выявления поражения почек при СКВ необходим мониторинг функции почек и может быть установлен диагноз волчаночного нефрита при наличии следующих критериев Американской коллегии ревматологов (ACR):

- персистирующей протеинурии  $>0,5$  г/сут.;
- и/или 5 эритроцитов, 5 лейкоцитов или цилиндров при отсутствии инфекции мочевых путей;
- дополнительно – данные нефробиопсии с подтверждением иммунокомплексного нефрита.

Биопсия почки, при отсутствии противопоказаний, должна проводиться у всех пациентов с СКВ с активным нефритом. Результаты биопсии должны оцениваться по классификации ISN/RPS.

Эффективность длительной терапии иммунодепрессантами при развитии люпус-нефрита не вызывает сомнений. В реальной клинической практике такая стратегия может быть более доступна, чем, например, ГИБП. При достижении у больных с волчаночным нефритом хорошего клинико-лабораторного эффекта после проведения индукционной терапии рекомендуется для поддержания результата и улучшения отдаленного прогноза назначение мофетила микофенолата в дозе 2 г/сут. или азатиоприна 2 мг/кг в день. Однако, проводя длительную терапию иммунодепрессантами, необходимо тщательно мониторировать возможное развитие ИР (инфекции, цитопении, тератогенный эффект и др.) [15–18].

#### **8. Поддерживающая терапия СКВ должна быть направлена на достижение минимальной дозировки ГК, необходимой для контроля заболевания; при наличии возможности ГК должны быть полностью отменены.**

Результаты большей части когортных исследований по СКВ свидетельствуют о наличии значительной дозозависимой взаимосвязи между длительностью лечения ГК и степенью прогрессирования поражений органов-мишеней (ОШ 1,05 на 1 мг и ОШ 1,50 для средней суточной дозы преднизолона  $>6$ –12 мг). Наиболее часто отмечаются нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, периферических сосудов, глаз и метаболизма. Данные эффекты, по-видимому, не зависят от пути введения ГК или его формулы.

**Комментарий.** Традиции лечения больных СКВ в Российской Федерации базируются на практически пожизненном применении различных доз ГК. Возможно, эта традиция будет изменена после внедрения в практику высокоэффективных и малотоксичных ГИБП (таких как ритуксимаб и белимумаб).

Мы придерживаемся мнения, что доза ГК должна быть адекватной для полноценного подавления активности, но не избыточной. Отмена ГК возможна пока только у единичных пациентов, достигших «полной клинико-серологической ремиссии», при этом желательно оставлять пациентов на небольших дозах аминохинолиновых препаратов, таких как гидроксихлорохин 200–400 мг/сут. На наш взгляд, парентеральное введение сверхвысоких доз ГК (пульс-терапия) менее токсично, чем длительное применение высоких доз внутрь, препаратом выбора мы считаем 6-метилпреднизолон в связи с его меньшей минералокортикоидной активностью по сравнению с преднизолоном.

**9. Целью лечения СКВ должны быть профилактика и лечение нарушений, связанных с АФС; терапевтические рекомендации в данном случае не отличаются от принятых у пациентов с первичным АФС.**

АФС присутствует приблизительно у 16% пациентов с СКВ, он способствует усилению прогрессирования поражений органов-мишеней и имеет значимые последствия медицинского характера для пациента. Рабочая группа считает, что распространенное мнение о том, что АФС, возникший в рамках СКВ, должен лечиться иначе, является ошибочным. Доказательства отсутствуют, и этот факт сам по себе побудил членов рабочей группы включить в окончательную версию настоящих рекомендаций «отрицание» данного утверждения. Таким образом, согласно рекомендациям, профилактика и лечение нарушений, связанных с АФС, у пациентов с СКВ должны быть аналогичны принятым у пациентов с первичным АФС [19].

**10. Независимо от применения других методов лечения, серьезное внимание следует уделить рассмотрению возможности назначения противомаларийных препаратов.**

Данные, полученные в основном в нерандомизированных исследованиях, свидетельствуют о благоприятном влиянии противомаларийных препаратов на различные исходы СКВ, такие как снижение частоты обострений (для серьезных обострений ОШ 0,43), уменьшение выраженности кожных проявлений, предупреждение прогрессирования поражений органов-мишеней (ОШ 0,55) и потенциальное снижение риска летального исхода [20].

**11. Для контроля за сопутствующими заболеваниями у пациентов с СКВ следует рассмотреть возможность назначения соответствующих препаратов в дополнение к иммуномодулирующей терапии.**

Данный пункт рекомендаций касается применения таких лекарственных препаратов, как антигипертензивные, липидснижающие, гипогликемические, антитромбоцитарные/антикоагулянтные, вакцины и антиостеопоротические препараты. Целесообразность их назначения подтверждается серьезными доказательствами, полученными в соответствующих клинических условиях. У пациентов с СКВ вышеупомянутые методы лечения характеризуются видимой безопасностью и эффективностью, несмотря на отсутствие доказательств их роли в достижении ключевых целей лечения СКВ [21].

### Заключение

Разработка рекомендаций по лечению СКВ до достижения цели – важный этап в развитии учения о СКВ; их внедрение в клиническую практику может улучшить результаты терапии этого заболевания и его прогноз. Эксперты сформулировали основные задачи, которые предстоит решить в процессе дальнейших исследований и которые во многом совпадают с проблемами, затронутыми нами в процессе их обсуждения. К основным нерешенным проблемам относятся следующие.

*Пункт 1 рекомендаций:*

- разработка определения(-ий) ремиссии при СКВ;

- изучение зависимости между специфической активностью заболевания и отдаленными исходами;
- формулирование определения «минимально допустимой активности заболевания»;
- изучение отдаленных исходов целевого лечения при СКВ без поражения почек;
- проспективное рандомизированное исследование по сравнительной оценке стандартной терапии СКВ и лечения до достижения цели.

*Пункт 2 рекомендаций:*

- разработка и/или уточнение определений обострения и методов его оценки;
- проспективные исследования по активной терапии и отмене терапии с целью оценки возможности предупреждения обострений.

*Пункт 4 рекомендаций:*

- мета-анализ многочисленных неэкспериментальных исследований по изучению связи между поражением органов-мишеней и летальностью;
- исследование, специфически направленное на получение данных о том, что профилактика развития поражений органов-мишеней приводит к КЖСЗ.

*Пункт 5 рекомендаций:*

- определение набора ключевых исходов СКВ, регистрируемых пациентами;
- исследования по изучению невоспалительных факторов, влияющих на КЖСЗ пациентов с СКВ;
- исследования по медицинским мероприятиям, действующим на подобные факторы.

*Пункт 7 рекомендаций:*

- проспективные исследования по изучению ранней интенсивной терапии и применению принципа индукционной/поддерживающей терапии при СКВ без поражения почек;
- исследования, основанные на существующих базах данных клинических исследований, проводимые с целью получения ответа на вопрос, действительно ли применение общего правила поддерживающей терапии приводит к улучшению результатов, даже у пациентов, достигших полной ремиссии после индукционной терапии.

*Пункт 8 рекомендаций:*

- исследования, проводимые с целью оценки возможности идентификации «безопасного» низкого уровня ГК при их долгосрочном применении;
- исследования по отмене ГК.

*Пункт 9 рекомендаций:*

- исследования по иммуносупрессивной/иммуномодулирующей терапии СКВ с АФС;
- исследования по оценке целесообразности прекращения приема антикоагулянтов после иммуномодулирующей терапии с целью подавления продукции антифосфолипидных антител.

*Пункт 10 рекомендаций:*

- исследования по оценке необходимости/отсутствия необходимости назначения гидроксихлорохина каждому пациенту с СКВ. Как долго проводить терапию? В какой дозировке? Нужен ли мониторинг сывороточной концентрации препарата?

#### Пункт 11 рекомендаций:

- больше исследований по применению дополнительных медицинских мероприятий при СКВ.

На большинство из вышеперечисленных вопросов мы должны получить ответ в результате анализа данных регистра РЕНЕССАНС (RENAISSANCE). Это проект, стартовавший в 2010 г. под эгидой Ассоциации ревматологов России, цель которого – изучить течение, исходы, эффективность терапии, клинические, иммунологические, морфологические, демографические и социальные особенности когорты больных СКВ в Российской Феде-

рации, Киргизии и Казахстане при использовании современных индексов активности, повреждения и КЖ.

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

#### Список литературы

1. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (4): 631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919.
2. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. *Научно-практическая ревматология.* 2013; 51 (6): 609–22. [Nasonov E.L., Karateev D.E., Chichasova N.V. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013; 51 (6): 609–22 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
3. Smolen J.S., Braun J., Dougados M., et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (1): 6–16. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203419.
4. Эрдеc Ш.Ф. Стратегия «Лечение до достижения цели» при спондилоартритах. *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52 (3): 251–3. [Erdes Sh.F. «Treat-to-target» (T2T) strategy in spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014; 52 (3): 251–3 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-251-253>.
5. Van Vollenhoven R.F., Mosca M., Bertias G., et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun; 73 (6): 958–67. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205139.
6. Попкова Т.В., Лисицына Т.А. Рекомендации по ведению больных СКВ в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги – EULAR). *Современная ревматология.* 2011; (1): 4–12. [Popkova T.V., Lisitsyna T.A. Recommendations for the management of patients systemic lupus erythematosus in clinical practice (based on the recommendations of the European Antirheumatic League Against Rheumatism – EULAR). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2011; (1): 4–12 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2011-645>.
7. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Современные методы оценки активности системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология.* 2013; 51 (2): 186–201 [Aseeva E.A., Solov'yev S.K., Nasonov E.L. Current methods for evaluating the activity of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013; 51 (2): 186–201 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-648>.
8. Асеева Е.А., Амирджанова В.Н., Лисицына Т.А., Завальская М.В. Качество жизни у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2013; 51 (3): 324–32 [Aseeva E.A., Amirdzhanova V.N., Lisitsyna T.A., Zavalskaya M.V. Quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013; 51 (3): 324–32 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1508>.
9. Лисицына Т.А. Психические расстройства у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2014 [Lisitsyna T.A. Psikhicheskie rasstroistva u bol'nykh revmatoidnym artritom i sistemnoi krasnoi volchankoi. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moscow; 2014 (In Russ.)].
10. Вельтищев Д.Ю., Лисицына Т.А., Серавина О.Ф. и др. Расстройства тревожно-депрессивного спектра при системной красной волчанке: особенности диагностики и терапии антидепрессантами. *Фарматека.* 2006; (s2-06): 20–5 [Vel'tishchev D.Yu., Lisitsyna T.A., Seravina O.F., et al. Disorders of anxiety-depressive spectrum in systemic lupus erythematosus: diagnostic features and treatment with antidepressants. *Farmateka.* 2006; (s2-06): 20–5 (In Russ.)].
11. Лисицына Т.А., Ковальская О.Б., Серавина О.Ф. и др. Системная красная волчанка и депрессия: патогенетические взаимосвязи. *Терапевтический архив.* 2006; 78 (12): 82–5 [Lisitsyna T.A., Kovalevskaya O.B., Seravina O.F., et al. Systemic lupus erythematosus and depression: pathogenetic relationship. *Terapevticheskii arkhiv.* 2006; 78 (12): 82–5 (In Russ.)].
12. Вельтищев Д.Ю., Лисицына Т.А., Серавина О.Ф. и др. Депрессивные и тревожные расстройства у пациентов с системной красной волчанкой. В кн.: Национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы. Москва; 2007. С. 498 [Vel'tishchev D.Yu., Lisitsyna T.A., Seravina O.F., et al. Depressivnye i trevozhnye rasstroistva u patsientov s sistemnoi krasnoi volchankoi. In: *Natsional'nyi kongress «Chelovek i lekarstvo»: Tezisy.* [National Congress «Medicine and people»: Abstracts]. Moscow; 2007. P. 498 (In Russ.)].
13. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф. и др. Варианты психических нарушений у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2008; (4): 21–6 [Lisitsyna T.A., Veltishev D.Y., Seravina O.F., et al. Variants of psychiatric disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2008; (4): 21–6 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-531>.
14. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф. и др. Распространенность психических нарушений у больных системной красной волчанкой: связь с активностью заболевания и сопутствующими хроническими расстройствами. *Терапевтический архив.* 2009; 81 (6): 10–5 [Lisitsyna T.A., Vel'tishchev D.Yu., Seravina O.F. et al. The prevalence of mental disorders in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease activity and concomitant chronic disorders. *Terapevticheskii arkhiv.* 2009; 81 (6): 10–5 (In Russ.)].

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Научно-практическая ревматология», №53 (1), 2015 г., стр. 9–16.

# Современная антигипертензивная терапия – перспективы индивидуализированного лечения

Артериальная гипертензия является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний человека, на долю которых в целом приходится от 80 до 90% всех случаев смерти. По данным ВОЗ, в 2008 г. на долю сердечно-сосудистых заболеваний пришлось 30% всех смертельных исходов, АГ стала причиной смертей в 12,8% случаев. При этом только 59% женщин и 37% мужчин знают о существовании у них АГ, лечатся только 46% женщин и 21% мужчин, но целевые значения АД достигаются лишь у 17,5% женщин и 5,7% мужчин. Таким образом, в настоящее время распространенность АГ носит эпидемический характер и проблему АГ можно расценивать как масштабную неинфекционную пандемию.



Необходимость борьбы с АГ обусловлена тем, что АГ является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности. Длительное повышение артериального давления приводит к поражению органов-мишеней и развитию сердечно-сосудистых осложнений (сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, мозгового инсульта и почечной недостаточности). Поиск эффективных мер защиты от АГ решается в двух направлениях: своевременная диагностика угрожающих состояний и эффективное лечение заболеваний и синдромов, осложняющихся сосудистыми катастрофами. *Именно освещению вопросов эффективной антигипертензивной терапии с точки зрения персонифицированной медицины было посвящено выступление Евгении Петровны Свищенко – доктора медицинских наук, профессора, заведующей отделом гипертонической болезни ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», руководителя Рабочей группы по артериальной гипертензии Украинской ассоциации кардиологов.*

Контроль АД является наиболее легким и дешевым способом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. При этом препараты для лечения и профилактики осложнений АГ должны обладать высокой терапевтической эффективностью, длительным антигипертензивным эффектом в течение суток, отсутствием метаболических побочных действий. Современная антигипертензивная терапия (АТ) должна воздействовать на различные системы, с помощью которых происходит регуляция АД в организме человека: симпато-адреналовую, ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС), обмен кальция, натрий-объем. Соответственно,

в фармакотерапии АГ имеется пять классов препаратов с равной антигипертензивной эффективностью, рекомендуемых в качестве средств первого ряда: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), антагонисты кальция,  $\beta$ -адреноблокаторы, тиазидные диуретики. И самым сложным для специалиста на приеме является именно выбор индивидуализированной терапии с учетом как общих рекомендаций, так и конкретных особенностей определенного пациента. При определении степени риска учитываются такие факторы, как пол, возраст, уровень холестерина в крови, степень ожирения, наличие заболеваний у родственников, вредные привычки (курение, потребление алкоголя и т.д.), образ жизни, поражение органов-мишеней, т.е. тех органов, которые при АГ страдают в первую очередь (сердце, головной мозг, почки, сетчатка глаза, сосуды) и т.д.

В июне 2013 г. на ежегодной Европейской конференции по АГ были представлены новые рекомендации по ее лечению, созданные Европейским обществом по гипертензии (ESH) и Европейским обществом кардиологов (ESC), в которых перечислены наиболее важные отличия от предыдущих рекомендаций. Как и в рекомендациях ESH/ESC 2003 и 2007 гг., в новых рекомендациях сохраняется утверждение об отсутствии превосходства какого-либо класса антигипертензивных препаратов над другими. В связи с этим новые рекомендации подтверждают использование диуретиков (включая тиазидные, хлорталидон и индапамид),  $\beta$ -блокаторов, антагонистов кальция, иАПФ и БРА в качестве начальной и поддерживающей, моно- и комбинированной терапии. При этом



современные кардиологические рекомендации обращают внимание лечащих врачей на необходимость выбора гипотензивного лечения, улучшающего не только самочувствие пациентов, но и отдаленный прогноз. Под этим подразумевается снижение частоты фатальных и нефатальных осложнений основного заболевания (для АГ это мозговые инсульты, ИМ, сердечная и почечная недостаточность, тромбозы и тромбоэмболии артерий жизненно важных органов), уменьшение риска развития сопутствующих заболеваний (ИБС, сахарный диабет, атеросклероз церебральных и периферических артерий), снижение потребности в госпитализациях и сохранение работоспособности.

В настоящее время возможно использование двух стратегий терапии АГ для достижения целевого АД: монотерапии и комбинированного лечения. Преимущество монотерапии состоит в том, что в случае удачного подбора лекарственного средства больному не понадобится дополнительно принимать еще один препарат. Результаты множества рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) антигипертензивных средств убедительно показывают, что монотерапия эффективна лишь у 30–50% пациентов даже с АГ 1–2-й степени по классификации ВОЗ и ВНОК (140–159/90–99 и 160–179/100–109 мм рт.ст. соответственно). Это вполне закономерно, поскольку препараты одного класса не в состоянии контролировать все патогенетические механизмы повышения АД: активность симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), объем-зависимые механизмы. У многих пациентов с АГ монотерапия не позволяет достичь целевых значений АД, что связано именно с комплексностью патогенеза АД. При воздействии на какой-либо одиночный механизм через определенное время происходит компенсаторное усиление других гипертензивных систем, что проявляется отсутствием клинического ответа на лечение.

Количество назначаемых препаратов зависит от исходного уровня АД и сопутствующих заболеваний. Например, при АГ 1-й степени и отсутствии высокого риска осложнений возможно достижение целевого АД на фоне монотерапии примерно у 50% больных. Монотерапия на старте лечения может быть выбрана для пациентов с низким или средним риском, при этом она базируется на поиске оптимального для больного препарата и переход на комбинированную терапию целесообразен только в случае отсутствия эффекта последней. При АГ 2-й и 3-й степени и наличии факторов высокого риска в большинстве случаев может потребоваться комбинация из двух или трех препаратов. Однако имеются некоторые отличия в последних рекомендациях кардиологов разных стран.

Рекомендации Американского Общества Гипертензии и Международного Общества Гипертензии по лечению АГ (2013 г.) предусматривают необходимость учитывать возраст пациентов. Риск АГ увеличивается с возрастом, причем также возрастает и доля больных с АГ 2-й стадии. Так, стартовая терапия у пациентов мо-

ложе 60 лет при АД в пределах 140/90–159/99 мм рт.ст. предполагает назначение иАПФ либо БРА, а у пациентов старше 60 лет – антагонистов кальция или тиазидных диуретиков. В случае неэффективности применяемые препараты следует комбинировать с препаратами другой группы – пациентам моложе 60 лет добавлять антагонисты кальция или тиазидные диуретики, а более пожилым пациентам – иАПФ либо БРА II. Следующим этапом является тройная комбинация – антагонисты кальция и тиазидные диуретики совместно с иАПФ или БРА. При уровне АД более 160/100 мм рт.ст. лечение назначается независимо от возраста пациентов.

Рекомендации NICE (Британского Общества гипертензии) по лечению АГ (2011 г.) также предполагают учитывать возрастные отличия при выборе тактики АГ на первом этапе. У пациентов моложе 55 лет препаратами выбора также являются иАПФ или БРА, старше 55 лет – антагонисты кальция. Согласно этим рекомендациям, тиазидные диуретики не являются препаратами выбора на первом этапе из-за достаточно большого количества побочных эффектов, в первую очередь метаболических, поэтому предпочтение должно отдаваться индапамиду ретард, а не гидрохлортиазиду.

Одним из иАПФ, обладающим наиболее высокой тканевой специфичностью, является периндоприл (Престариум®). В целевой дозе (10 мг/сут.) Престариум® обладает высокой аффинностью к тканевой РААС и, по данным международных РКИ, обладает высокой эффективностью в отношении вторичной медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульта, ХСН, СД) и снижения риска общей и сердечно-сосудистой смертности в сочетании с высокой безопасностью при длительном применении. Антигипертензивная эффективность Престариума® доказана в многоцентровых международных РКИ у больных АГ различной степени, при различных клинических ситуациях, с разной степенью ССР, у разных категорий больных с участием сотен тысяч пациентов. Важнейшие достоинства этого препарата – длительность антигипертензивного действия, высокий индекс «остаточный/пиковый эффект» – обеспечивают 24-часовой контроль АД при однократном приеме в сутки. Говоря об антигипертензивной эффективности Престариума®, чрезвычайно важно упомянуть, что он позволяет эффективно контролировать АД независимо от предшествующей терапии – и при впервые выявленной АГ, и при АГ, не контролируемой антагонистами кальция, диуретиками и БРА. Положительное влияние периндоприла на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений также имеет большую доказательную базу. Одним из крупнейших в этом плане является исследование EUROPA – самый большой и длительный проект у больных стабильной ИБС с низким риском сердечно-сосудистых осложнений, которое подтверждает эффективность периндоприла в предупреждении неблагоприятных исходов заболевания. Согласно результатам этого исследования, у пациентов,

принимавших периндоприл в течение 4,2 года, в сравнении с группой плацебо суммарный риск смерти от всех причин, нефатального ИМ, нестабильной стенокардии, остановки сердца с успешной реанимацией был снижен на 20%, фатального и нефатального ИМ – на 22%. Значительно, на 39% снизилась необходимость госпитализации больных в связи с развитием СН.

Важным критерием выбора препарата также является наличие ожирения. Типичными метаболическими нарушениями при АГ являются нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня триглицеридов, холестерина и мочевой кислоты. Эти особенности существенно влияют на выбор гипотензивного препарата для коррекции АД у больных с ожирением. Особенности патогенеза АГ при ожирении (задержка натрия и жидкости, развитие гиперволемии, повышенное содержание натрия в стенке сосудов и вазоконстрикция) делают в этом случае диуретики одним из наиболее предпочтительных классов антигипертензивных препаратов. Однако возможные негативные эффекты тиазидных диуретиков существенно ограничивают их широкое применение у «проблемных» пациентов, к которым относятся больные с АГ и ожирением. Возможным решением этой проблемы является использование вместо классических тиазидных диуретиков метаболически нейтрального индапамида, учитывая не только его высокую антигипертензивную активность, но и спектр положительного влияния на эластичность сосудов, гипертрофию миокарда и метаболические показатели.

Комбинированная фармакотерапия применяется при высоком и очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений с самого начала лечения, а также при среднем риске в случае неэффективности монотерапии. При этом неблагоприятные эффекты назначения препаратов какой-либо группы можно нивелировать или полностью исключить одновременным назначением представителя другого класса антигипертензивных средств. Учитывая различные аспекты их взаимодействия, можно разделить все комбинации на рациональные (предпочтительные), возможные (приемлемые) и неприемлемые или неэффективные. Отнесение комбинации к той или иной группе зависит от данных по исходам, антигипертензивной эффективности, безопасности и переносимости.

К нежелательным комбинациям относят следующие:

- Ингибитор АПФ + БРА;
- Недигидропиридиновый антагонист кальция +  $\beta$ -адреноблокатор;
- Препарат центрального действия +  $\beta$ -адреноблокатор;
- Алискирен + Ингибитор АПФ или БРА.

Приемлемыми комбинациями считают такие как:

- $\beta$ -адреноблокатор + диуретик;
- Дигидропиридиновый антагонист кальция +  $\beta$ -адреноблокатор;
- Ингибитор ренина + диуретик;

- Тиазидовый диуретик + калийсохраняющий диуретик;
- Ингибитор АПФ +  $\beta$ -адреноблокатор;
- БРА II +  $\beta$ -адреноблокатор.

К рациональным комбинациям относят следующие:

- Ингибитор АПФ + диуретик;
- БРА II + диуретик;
- Ингибитор АПФ + антагонист кальция;
- БРА II + антагонист кальция.
- Диуретик + дигидропиридиновый антагонист кальция.

**Комбинация иАПФ + диуретик** является одной из наиболее эффективных и безопасных. Эта комбинация позволяет воздействовать на два основных механизма развития гипертензии – натрий-объем и РААС.

Практическую ценность влияния комбинированной антигипертензивной терапии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа продемонстрировали результаты крупномасштабного рандомизированного клинического исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease – Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation, 2008), в котором принимали участие 11 140 больных с СД 2-го типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Терапия комбинированным препаратом Нолипрел® Форте Аргинин (фиксированная комбинация иАПФ периндоприла 5 мг и диуретика индапамида 1,25 мг) приводила к уменьшению показателей АД и снижению риска микро- и макрососудистых осложнений на 9%, оцениваемых по комбинированной конечной точке (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или смерть, в связи с сердечно-сосудистым осложнением). Кроме того, терапия препаратом Нолипрел® Форте Аргинин позволила снизить в основной группе риск смерти от всех причин на 14% и от сердечно-сосудистых осложнений – на 18%. Эффективность лечения не зависела от исходных цифр АД, а также от того, какой другой иАПФ или антигипертензивный препарат получал пациент до включения в исследование. Это доказывает, что дополнительное снижение АД у больных СД 2-го типа значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых событий и уменьшает смертность, что особенно важно для пациентов в возрасте 55 лет и старше.

С целью оптимизации лечения больных АГ на фоне СД 2-го типа и повышения их приверженности к лечению в обычной клинической практике было разработано и проведено исследование «Вектор жизни» – Всеукраинское открытое исследование по оценке антигипертензивной эффективности и переносимости препарата Нолипрел® Би-форте у пациентов с СД 2-го типа и неконтролируемой АГ. В исследование было включено 2747 пациентов с плохо контролируемой АГ и СД 2-го типа, находившихся на амбулаторном лечении в разных городах Украины под наблюдением 515 врачей. Нолипрел® Би-форте (фиксированная комбинация периндоприла 10 мг/индапамида 2,5 мг) в дозе 1 таблетка в сутки назначали после физикального обследования

больного, при наличии в анамнезе сахарного диабета и подтверждения неэффективности проводимого антигипертензивного лечения по данным офисного АД (САД >160 мм рт.ст., т.е. в исследование включали больных с АГ 2-й и 3-й степени). Предыдущая антигипертензивная терапия отменялась, за исключением  $\beta$ -адреноблокатора, если больной имел специальные показания к его приему (ИБС, аритмия, тахикардия). Контрольное обследование проводилось через 2 недели и повторно после 60 дней лечения.

Уже через 14 дней терапии Нолипрелом® Би-форте было отмечено существенное снижение уровня САД (в среднем на 26,4 мм рт.ст.) и ДАД (на 11,9 мм рт.ст.). Через 60 дней терапии Нолипрелом® Би-форте САД в среднем было снижено на 39,5 мм рт.ст. и ДАД – на 18,2 мм рт.ст. На 60-й день лечения наблюдалась нормализация АД в целом в группе: САД составило  $134,9 \pm 0,8$  мм рт.ст., ДАД –  $82,4 \pm 0,1$  мм рт.ст. АД на уровне  $30 \text{ кг/м}^2$  – 40 мм рт.ст. Таким образом, в целом в группе терапия препаратом Нолипрел® Би-форте оказалась эффективной для снижения и контроля уровня АД у пациентов с плохо контролируемой АГ 2–3-й степени и сахарным диабетом. Антигипертензивная эффективность Нолипрела® Би-форте не зависела от ИМТ пациента.

По результатам, полученным в исследовании «Вектор жизни», терапия препаратом Нолипрел® Би-форте оказывает выраженное антигипертензивное действие и позволяет контролировать АД у больных СД и АГ 2-й и 3-й степени. В целом в группе на момент окончания исследования САД составило в среднем  $134,9 \pm 0,8$  мм рт.ст., ДАД –  $82,4 \pm 0,1$  мм рт.ст. Снижение АД до цифр 140/90 мм рт.ст. при назначении Нолипрела® Би-форте наблюдалось более чем у 70% больных, получавших до этого монотерапию диуретическими препаратами. Известно, что диуретики усиливают действие иАПФ, поэтому замена диуретика на комбинацию иАПФ + диуретик оказалась более эффективной для контроля уровня АД, чем замена других препаратов этой комбинацией. Нолипрел® Би-форте оказался также более значимым препаратом для активного контроля АД у пациентов, находившихся до исследования на комбинированном лечении БРА и диуретиком или другим иАПФ и диуретиком.

Принимая во внимание повышенный кардиоваскулярный риск у больных СД, все рекомендации указывают на необходимость достижения более низких целевых показателей АД у лиц с СД – менее 130/80 мм рт.ст. (в отличие от рекомендуемых в общей популяции целевых значений АД ниже 140/90 мм рт.ст.). **Комбинация БРА и диуретиков** часто используется в клинической практике. В многоцентровом исследовании LIVE (Left ventricle hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril) на примере группы из 505 пациентов с мягкой и умеренной АГ и повышенной массой миокарда левого желудочка изучалось влияние низких доз индапамида ретарда (1,5 мг) против эналаприла (20 мг) на ЛЖ. В исследовании лечение продолжалось 48 недель. Масса миокарда левого желудочка определялась с помощью ультразвукового исследования сердца, которое проводилось не менее

4 раз. Проведенное исследование показало, что у больных, получавших индапамид, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) достоверно снизился значительно по сравнению с эналаприлом ( $-4,3 \text{ г/м}^2$ ,  $p=0,049$ ), несмотря на то что гипотензивный эффект был одинаковым в обеих группах. При этом оказалось, что эналаприл способствовал уменьшению толщины только задней стенки ЛЖ, в то время как индапамид уменьшал внутренний диаметр ЛЖ, а также толщину задней стенки и межжелудочковой перегородки. Данные экспериментальных исследований показали, что этот эффект индапамида обусловлен регрессом гипертрофии кардиомиоцитов и уменьшением отложения белков внеклеточного матрикса на фоне его применения.

**Комбинирование антагонистов кальция с ингибитором АПФ** позволяет добиться дополнительного снижения АД. Периферические отеки – обычное дозозависимое нежелательное явление, наблюдаемое при монотерапии дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Ослабить выраженность данного нежелательного явления можно за счет добавления к антагонисту кальция ингибитора РААС. Согласно результатам недавно проведенного мета-анализа, иАПФ более эффективны в этом отношении, чем БРА. Согласно результатам исследования ACCOMPLISH (The Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension Trial, Исследование по изучению применения комбинированной терапии для предотвращения сердечно-сосудистых событий у пациентов с систолической АГ), фиксированная комбинация иАПФ беназеприла с антагонистом кальция амлодипином эффективнее в отношении снижения заболеваемости и смертности, чем фиксированная комбинация иАПФ с гидрохлоротиазидом. В целом иАПФ и БРА показали одинаковое снижение частоты достижения конечных точек, хотя существует предположение, что иАПФ обладают несколько более выраженным кардиопротективным действием, а БРА лучше защищают от инсультов.

**Комбинация БРА II + антагонист кальция** признается удачной многими специалистами, однако ее эффективность не подтверждена многоцентровыми исследованиями.

Таким образом, большая часть пациентов с АГ нуждаются в терапии двумя и более препаратами из разных классов антигипертензивных средств для достижения целевых значений АД. Оптимизация терапевтического режима с использованием фиксированных рациональных (предпочтительных) и возможных (приемлемых) комбинаций препаратов рекомендуемых групп позволяет быстро достигать целевого уровня артериального давления у большинства больных, эффективно предупредить развитие возможных осложнений и обеспечить должное качество жизни пациентов с артериальной гипертензией. ■

Подготовила Э.В. Сурпун

# Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всем мире. Самым распространенным модифицируемым фактором риска ССЗ остается артериальная гипертензия (АГ), принципиально определяющая величину сердечно-сосудистой смертности. Последние годы характеризуются стремительным прогрессом в стратегиях диагностики факторов риска и лечения АГ, а также внесением значимых изменений в рекомендации по выбору эффективной тактики фармакотерапии. Обсуждение этих вопросов состоялось в г. Алматы 17 февраля этого года в рамках саммита «Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению».

Основным в рамках саммита было выступление заведующей кафедрой кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН им. П. Лумумбы (г. Москва, Россия) профессора, д.м.н. Кобалы Ж.Д. с докладом «Клинически важные аспекты выбора антигипертензивной терапии у больных с гипертонической болезнью и сопутствующими факторами риска».

Докладчик отметила, что ситуация с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью имеет тревожные тенденции – по данным ВОЗ, с недостаточным контролем АД можно определенно связать около 7,1 млн. смертей в год. Данные современной доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что главным условием успешного влияния на исходы АГ является достижение целевых уровней АД, которые составляют для всех больных АГ менее 140/90 мм рт.ст., а для отдельных категорий больных – и более низких цифр. Вместе с тем на практике, значительная часть больных АГ либо не получает никакого лечения, либо получает неадекватную терапию и, соответственно, не достигает целевых уровней АД. До сих пор даже в Западной Европе и США не достигнут адекватный контроль за уровнем АД. Несмотря на наличие современных высокоэффективных средств для лечения АГ контроль над заболеванием остается



неудовлетворительным во всем мире. Крупные рандомизированные клинические исследования, в которых оценивалась эффективность того или иного режима антигипертензивной терапии у больных АГ, убедительно продемонстрировали, что у 18–55% участников достичь целевых значений АД не удастся, несмотря на прием 3-х и более антигипертензивных препаратов.

В последние годы значительные изменения претерпели подходы к ведению пациентов с АГ. По-прежнему не вызывает сомнений, что в отношении прогноза пациента с АГ доминирующую роль играет уровень АД, однако при выборе тактики ведения больного с АГ следует основываться не только на уровне АД, но и на оценке добавочного риска сердечно-сосу-

дистых осложнений. Необходимо оценивать наличие или отсутствие сопутствующих факторов риска (ФР), субклинических поражений органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний. Поражение органов-мишеней представляет собой промежуточный этап перехода фактора риска в болезнь. Примерами ПОМ с хорошо документированным значением для прогноза сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности являются гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и микроальбуминурия (МАУ). Один и тот же уровень АД может быть расценен как неприемлемо высокий для пациента высокого риска и допустимый для пациента низкого риска. Необходимость более углубленного обследования пациента с АГ для раннего выяв-

ления ФР и субклинических ПОМ связана еще и с вариабельностью порогового уровня АД для старта антигипертензивной терапии, основанной на стратификации по риску сердечно-сосудистых осложнений. С этой целью рекомендовано расширение спектра исследований, выполняемых больному с АГ, для оценки дополнительных признаков, свидетельствующих о субклиническом поражении артерий и почек: снижение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) между сонной и бедренной артериями, лодыжечно-плечевой индекс, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и другие. Обратное развитие изменений в органах-мишенях на фоне проводимой терапии отражает эффективность проводимого лечения, поэтому исследования в динамике оказывают дополнительное прогностическое значение. Ранние маркеры структурно-функциональных изменений сердца и артерий, такие как артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция, могут присутствовать даже до формирования стойкой АГ. Показатели артериальной ригидности, центрального АД и центрального пульсового давления (ПД) в аорте в последние годы оцениваются как принципиально независимые предикторы сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Артериальная ригидность в целом, и особенно ригидность аорты, может рассматриваться как следствие кумулятивного воздействия сердечно-сосудистых факторов риска на артериальную стенку в течение жизни. Имеются данные о тесной взаимосвязи повреждения микрососудистого русла в сердце, головном мозге, почках и артериальной ригидности. Артериальная ригидность тесно ассоциирована с «немым» поражением мелких сосудов головного мозга и снижением когнитивных функций в поперечных исследованиях и является независимым предиктором прогрессирования

когнитивной дисфункции при длительном наблюдении. Скорость распространения пульсовой волны между сонной и бедренной артерией считается «золотым стандартом» оценки ригидности аорты. Значение артериальной ригидности, оцененной по СРПВ, для риска сердечно-сосудистых исходов продемонстрировано в ряде проспективных исследований как у больных АГ, так и в общей популяции. Начиная с 2007 г., оценка СРПВ между сонной и бедренной артерией рекомендуется в качестве дополнительного метода исследования с целью выявления поражения органов-мишеней при АГ. У пациентов с низким риском по традиционным шкалам, ригид-



ность аорты является сильным независимым предиктором исходов, предоставляющим информацию, не уступающую классическим факторам риска и повышающую их прогностическое значение. Измерение СРПВ и выявление значений более высоких, чем можно предполагать, исходя из имеющихся классических сердечно-сосудистых ФР, должно привлечь внимание к пациентам, имеющим повышенный риск и нуждающимся в комплексном терапевтическом подходе.

С артериальной ригидностью тесно связано изучение прогностического значения центрального АД, для которого в ряде исследований установлено более высокое предсказывающее значение в отношении сердечно-со-

судистых исходов по сравнению с уровнем АД, традиционно измеряемым на уровне плечевой артерии. Патофизиология центрального (аортального) и периферического АД существенно различаются. В уровень аортального АД вносят существенный вклад и эластические свойства аорты (СРПВ), и состояние периферического сосудистого русла – основного источника отраженных волн. На амплитуду отраженной волны, помимо ригидности аорты, влияет выраженность ремоделирования артерий среднего калибра и микроциркуляторного русла. Таким образом, центральное АД является характеристикой, интегрирующей изменения в разных

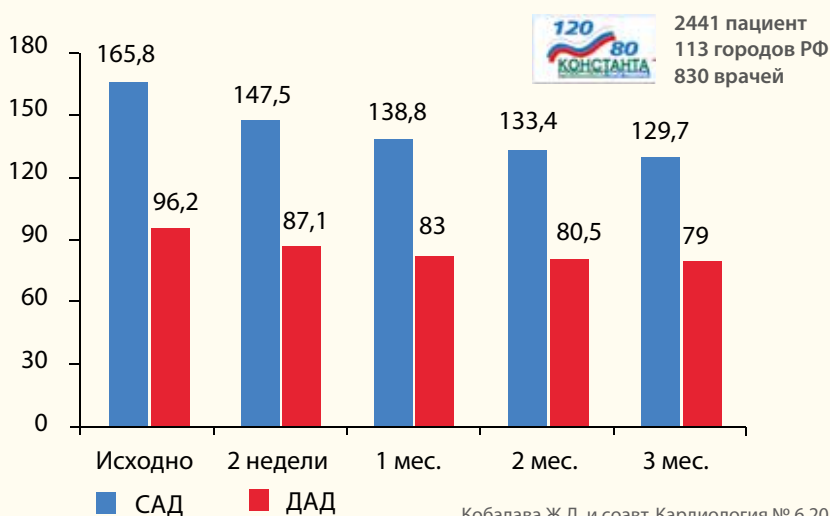
отделах сосудистого русла. Значение характеристик артериальной ригидности и центрального АД подтверждается в недавно опубликованных исследованиях, в том числе ASCOT-CAFE, в котором эффекты комбинированной антигипертензивной терапии оценивали по характеристикам артериальной ригидности и центрального АД. При одинаковом контроле за уровнем АД в плечевой артерии у участников исследования ASCOT-CAFE расчетное систолическое и пульсовое давление в аорте было значительно ниже в группе больных, получавших лечение блокатором РААС/АК. Способность блокаторов РААС и антагонистов кальция приводить к обратному ремоделированию микроциркуляторного русла и артерий мышеч-

но-эластического типа, их вазодилатирующие свойства делают эту комбинацию особенно привлекательной.

Профессор Ж.Д. Кобалава обратила внимание, что важным фактором риска развития многих хронических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, сахарного диабета 2 типа, а также естественной утраты эластических свойств артериальной стенкой, считается новая концепция «синдрома преждевременного (раннего) сосудистого старения» (СПСС). С ранним старением сосудов ассоциированы артериальная гипертония, дислипидемия, сахарный диабет, хроническое воспаление, поэтому прогностически СПСС может оказаться полезной с точки зрения выявления людей с повышенным сердечно-сосудистым риском. Старение сосудов в целом (раннее в том числе) может быть оценено с использованием неинвазивных методов исследования путем исследования артериальной ригидности, центрального АД, толщины интимомедиального слоя сонных артерий и эндотелиальной дисфункции.

Последнее время появляется все больше доказательств независимого прогностического значения показателя variability АД. Variability АД – сложный многокомпонентный феномен, отражающий колебания АД в течение различных промежутков времени. Изучение феномена variability клинического АД или так называемая межвизитная variability выходит на первый план в последние годы. До недавнего времени значение этого показателя недооценивалось, однако результаты последних проведенных исследований позволяют говорить о его значимости в оценке сердечно-сосудистого риска и прогнозировании ССО. Точный анализ variability АД в течение суток позволяет судить о повреждении органов-мишеней, обусловленном высоким АД, и прогрессировании в них изменений с течением времени. Первым

Рисунок 1. Результаты исследования по программе КОНСТАНТА



крупнейшим исследованием, которое продемонстрировало разницу между сердечно-сосудистыми исходами в зависимости от показателя межвизитной variability АД, стало исследование ASCOT. Межвизитная variability АД была более мощным предиктором развития как инсульта, так и коронарных событий. Результаты анализа P. Rothwell и соавторов также показали, что variability клинического САД является сильным предиктором инсульта, сердечной недостаточности, стенокардии и инфаркта миокарда.

Большинству пациентов для достижения контроля АД требуется комбинированная терапия, при этом предпочтение отдается фиксированным комбинациям с целью улучшения приверженности пациентов к длительному лечению. Комбинации двух АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям АГП. К ним относятся: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) + диуретик; блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) + диуретик; ИАПФ + антагонист кальция (АК); БРА + АК; дигидропиридиновый АК + β-адренблокатор (β-АБ); АК + диуретик; β-АБ + диуретик.

Ингибитор АПФ периндоприл

и антагонист кальция (АК) амлодипин широко используются в лечении больных АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации друг с другом, особенно после успешного завершения двух крупных международных исследований EUROPA и ASCOT. Престанс® (компания Сервье) – фиксированная комбинация двух препаратов – периндоприла аргинина и амлодипина, способность которых улучшать прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях доказана. Клиническая ценность этой комбинации в лечении АГ убедительно продемонстрирована в исследовании ASCOT-BPLA, в ходе которого лечение периндоприлом в комбинации с амлодипином по сравнению с использованием комбинации атенолола и бендрофлюметиазида привело к снижению общей смертности. Важным результатом исследования ASCOT-BPLA стала демонстрация того, что использование комбинации периндоприл + амлодипин позволяет достигать стабильного контроля АД со снижением его variability.

Антигипертензивная эффективность и безопасность Престанса® и его влияние на variability клинического АД (внутри- и межвизитную) у больных с АГ в реальной клинической практике были положительно оценены программой КОНСТАНТА (рис. 1), в рамках работы с которой было

привлечено внимание врачей к проблеме внутри- и межвизитной вариабельности клинического АД. В исследование были включены пациенты, ранее не достигшие контроля АД на фоне комбинированной терапии, которая использовалась почти в 80% случаев. Прием Престанса® сопровождался быстрым развитием антигипертензивного эффекта уже через 2 нед. с достижением целевого АД почти у 1/4 больных. В дальнейшем отмечено более постепенное нарастание антигипертензивного эффекта с достижением целевого АД более чем у 80% больных.

Суммарные данные показывают, что, по крайней мере, 70% пациентов требуется комбинированная терапия для достижения рекомендованного уровня целевого АД.

Профессор Ж.Д. Кобалава обратила внимание на результаты исследования эффективности новой комбинации индапамид ретард/амлодипин в дозе 1,5 мг/5 мг и 1,5 мг/10 мг (препарат Арифам®, компания Сервье) в рамках исследования Efficient, в котором принимали участие 196 пациентов с АГ со средним возрастом 52,3 года, из которых 55% были ранее нелеченные и у 45% АГ не контролировалась АК. Арифам® способствовал значительному снижению показателей систолического и диастолического АД, более выраженному у пациентов с АГ 3 степени, при этом отмечен синергизм действия индапамид ретард/амлодипин в отношении САД.

Эффективное применение основных классов антигипертензивных препаратов должно быть сфокусировано на воздействии на отдельные патогенетические звенья гипертонии и основываться на современных рекомендациях. Разумно назначать 3-компонентную терапию, сочетая агенты с разным механизмом действия, например, иАПФ/сартаны, АК и тиазидный диуретик. Для повышения приверженности к лечению тройная терапия может реализо-

ваться назначением различных фиксированных комбинаций. Назначение комбинированной терапии способствует взаимоусилению эффектов отдельных препаратов, тем самым способствуя развитию более отчетливого антигипертензивного эффекта.

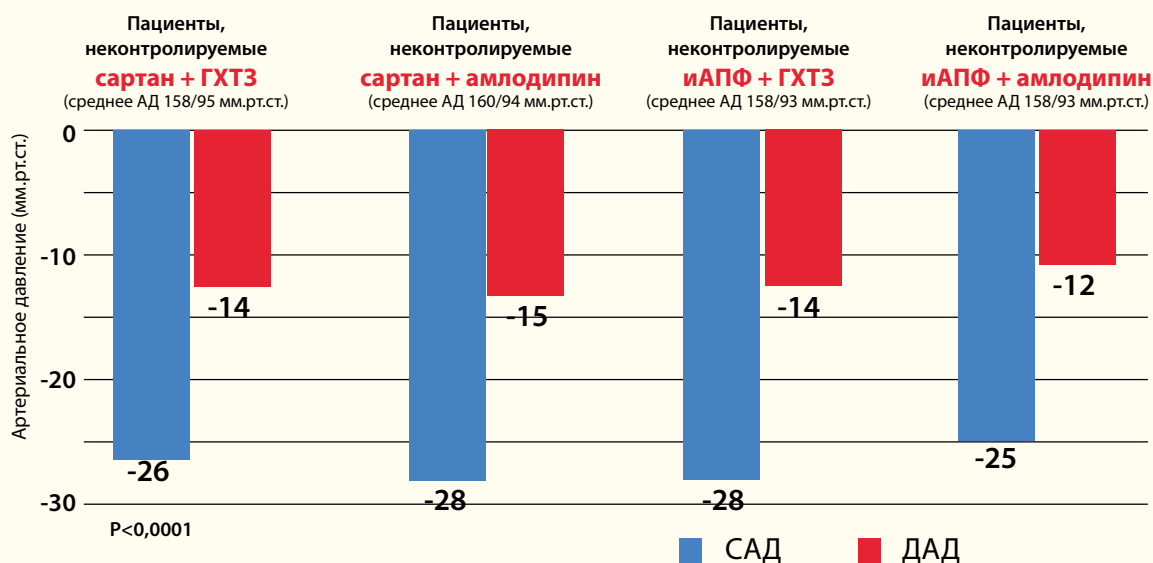
Дополнение блокатора РААС антагонистом кальция не только приводит к усилению антигипертензивного эффекта, но и позволяет добиться синергизма органопротективных свойств двух классов препаратов. Например, амлодипин, один из наиболее часто используемых препаратов группы АК, обладает рядом дополнительных благоприятных эффектов: уменьшает окислительный стресс, толщину комплекса интима-медиа, ригидность артерий, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток, активность матриксной металлопротеазы-1 и коллагенолитическую активность, повышает экспрессию eNOS. Эти эффекты оказывают выраженный протективный эффект на органы-мишени.

Современные рекомендации по АГ допускают возможность использования комбинированной терапии в качестве стартовой у пациентов с АГ 2–3 степени и/или высоким риском. На сегодняшний день наиболее перспективными комбинациями являются комбинации блокаторов РААС с тиазидными диуретиками и блокаторами кальциевых каналов (БКК). Эти сочетания составляют 4 из 6 предложенных комбинаций с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью, и наиболее часто используются в рандомизированных клинических исследованиях. Таким образом, большинству пациентов для достижения контроля АД требуется комбинированная терапия, при этом предпочтение отдается фиксированным комбинациям с целью улучшения приверженности пациентов к длительному лечению. Назначение фиксированных комбинаций антигипер-

тензивных препаратов позволяет избежать увеличения количества принимаемых таблеток и значительно упростить режим дозирования. Мета-анализ 9 исследований, в которых сравнивалось назначение комбинаций в фиксированной форме или в виде отдельных компонентов, показал, что использование подхода «два препарата в одной таблетке» позволяет улучшить приверженность на 26%.

Возможность применения тройных комбинаций антигипертензивных препаратов обсуждается у пациентов, не достигших целевого АД при использовании двухкомпонентных схем. Получено достаточное количество данных, свидетельствующих об эффективности и переносимости трехкомпонентной терапии. Трехкомпонентная терапия может быть назначена в эффективном и хорошо переносимом режиме фиксированной комбинации, позволяющим достичь целевого АД у большинства пациентов с АГ. Следует отметить, что комбинация периндоприла, индапамида и амлодипина изучалась в масштабных исследованиях при участии пациентов с АГ. В частности, результаты исследований ASCOT, HYVET и ADVANCE продемонстрировали, что сочетанное применение периндоприла, индапамида и амлодипина, помимо преимуществ в снижении АД, также способствует уменьшению уровня смертности. Открытое наблюдательное исследование PIANIST (рис. 2) продолжительностью четыре месяца, было посвящено изучению эффективности комбинации периндоприл/индапамид + амлодипин для лечения АГ у пациентов высокого риска. В этом открытом наблюдательном клиническом исследовании в условиях повседневной практики у пациентов с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском после четырех месяцев лечения тройной комбинацией периндоприл + индапамид + амлодипин (препарат

Рисунок 2. Снижение АД при переводе на Трипликсам®



Töth K et al. Am J Cardiovasc Drugs. 2014;14:137–145.

Трипликсам®, компания Сервье) было продемонстрировано значительное улучшение контроля АД. Несмотря на трудности, связанные с лечением пациентов группы высокого риска, значительное снижение АД было отмечено уже через один месяц после перехода на Трипликсам®. Это свидетельствует о том, что данная тройная комбинация может приводить к значительным долгосрочным преимуществам лечения. Более того, существенное снижение вариабельности АД также позволяет предположить улучшение отдаленного прогноза, поскольку колебания АД на протяжении дня, как известно, играют значительную роль в поражении органов мишеней и повышении сердечно-сосудистого риска.

В дополнение к основным гипотензивным эффектам Трипликсам® обладает дополнительными преимуществами в улучшении прогноза. Так, ранее было продемонстрировано, что прием комбинации периндоприла с индапамидом ассоциировался с улучшением функции эндотелия сосудов, органов-мишеней и сокращением риска кардиоваскулярных событий. Сочетанное применение периндоприла с амлодипином показало

уменьшение жесткости артерий и отражение пульсовой волны, а также снижение вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний, например, инсульта или коронарных событий. Помимо прочего, продемонстрирована хорошая переносимость Трипликсам®, благодаря одновременной направленности на систему РААС и пути выведения натрия. Действительно, такое сочетание механизмов действия сопровождается незначительными побочными реакциями. Так, отмечались небольшое количество отеков, невыраженный кашель и отсутствие изменений концентрации калия. Невысокая частота нежелательных реакций демонстрирует хорошо задокументированный профиль с небольшим количеством побочных эффектов у индапамида ретарда. В отличие от тиазидных диуретиков, индапамид ретард метаболически нейтрален, поэтому минимально влияет на уровень калия, липидов и профиль глюкозы у пациентов без противопоказаний к использованию ИАПФ. Тройную комбинацию с ИАПФ можно рассматривать как лучшую стратегию для длительной терапии по сравнению с лечением на основании БРА. Эту гипотезу поддерживает также недавний суб-

анализ одного из дополнительных исследований по АД исследования ADVANCE, согласно которому при назначении периндоприла/индапамида у пациентов, принимавших БКК перед началом наблюдения, риск общей смертности снижался на 28%, а риск основных сердечно-сосудистых событий – на 12%.

Таким образом, профилактика сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности остается важной проблемой здравоохранения. Современные рекомендации предлагают интенсифицированный контроль факторов риска у пациентов с особенно высоким риском – у больных сахарным диабетом или установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Комбинированные изменения образа жизни (физические нагрузки, снижение массы тела, ограничение употребления соли, умеренное потребление алкоголя) и использование рекомендованных фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов будет способствовать улучшению контроля за уровнем АД, реализации органопротективных эффектов и благоприятному влиянию на прогноз (снижение смертности). ■

Подготовила Э.В. Сунрун





Медицинское объединение  
профессионального роста

Республиканский медицинский университет  
ОО «Медицинское объединение  
профессионального роста»

**Дистанционное обучение  
врачей в Казахстане на сайте**

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

**ВАМ НЕОБХОДИМО  
ПОДТВЕРДИТЬ / ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

**Зайдите на сайт и получите  
свидетельство на 54 часа!**



Н.С. Крылова<sup>1</sup>, Ф.М. Хашиева<sup>1</sup>, А.Е. Демкина<sup>1</sup>, Е.А. Ковалевская<sup>2</sup>, Н.Г. Потешкина<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», г. Москва

УДК 616.12-007.61+008.331.1-079.4

## Гипертрофическая кардиомиопатия и артериальная гипертензия: возможно ли сочетание?

В течение многих лет считалось, что гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – заболевание молодых людей с высоким риском внезапной сердечной смерти. Такое представление было связано с тем, что в поле зрения специалистов попадали пациенты с тяжелыми вариантами течения ГКМП и яркой клинической симптоматикой. У большинства таких пациентов АД было нормальным или пониженным. Поэтому долгое время полагали, что для ГКМП характерна исключительно артериальная гипотензия. С внедрением ЭхоКГ в клиническую практику было установлено, что эта болезнь может протекать бессимптомно или с умеренными клиническими проявлениями, а диагноз устанавливается случайно при диспансеризации. В многочисленных современных исследованиях показано, что больные с ГКМП могут доживать до пожилого и старческого возраста, когда появляется сопутствующая патология, в частности, АГ. В настоящее время возможность сочетания ГКМП и АГ признается большинством специалистов.

Согласно клиническим рекомендациям Американского общества кардиологов (ACC/AHA) от 2011 г. гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) представляет собой первичное заболевание миокарда, обусловленное мутациями в генах, кодирующих сократительные белки миокарда (тяжелые цепи β-миозина, тропонин Т, миозин-связывающий белок С и др.), вследствие чего ГКМП еще называют «болезнью саркомера» [1, 2]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) от 2014 г. термин ГКМП рассматривается в более широком аспекте. Принимая за основу фенотипические проявления заболевания, ESC предлагает использование диагноза ГКМП во всех случаях гипертрофии миокарда, не связанной с повышением пост- или преднагрузки, т.е. в отсутствие гемодинамического стресса, способного привести к развитию имеющейся у пациента гипертрофии (АГ, клапанных пороков сердца и др.) [3, 4]. Таким образом, в предложенной интерпретации ГКМП представляет собой гетерогенную группу заболеваний, куда, кроме собственно ГКМП, как «бо-

лезни саркомера», обусловленной генетическими мутациями сократительных белков миокарда, входят амилоидоз, болезни накопления и ряд наследственных синдромов с системными проявлениями (Noonan's, LEOPARD синдромы и др.). Такая классификация предложена ввиду того, что в повседневной клинической практике зачастую трудно бывает установить истинную причину увеличения толщины и массы ЛЖ без применения дополнительных методов исследования, в том числе гистологических. Поэтому термин «ГКМП» в данном случае используется как отправная точка для дальнейших клинических исследований, как это принято в педиатрической практике [4]. Однако учитывая совершенно разные подходы к лечению, а также оценке риска сердечно-сосудистых осложнений, в частности, внезапной сердечной смерти (ВСС), при «болезни саркомера», болезнях накопления, инфильтративных заболеваниях сердца и других наследственных патологиях использование единого термина для обозначения этих состояний представляется не совсем правиль-

ным [2]. Учитывая, что термин «болезнь саркомера» не принято использовать при формулировке диагноза, а в случае болезней накопления и инфильтративных заболеваний каждое из них имеет свое общепринятое название (болезнь Фабри, гликогенозы различных типов, болезнь Данона и др.) в клинической практике наиболее адекватным представляется использование термина «ГКМП» для обозначения генетически обусловленной патологии сократительных белков миокарда. Именно такая трактовка ГКМП принята в России согласно национальным рекомендациям 2014 г. [5].

Распространенность ГКМП в общей популяции относительно высока – около 20 случаев на 10 тыс. населения [1, 3, 5]. Гистологическим проявлением ГКМП служит хаотическое, дезорганизованное расположение гипертрофированных кардиомиоцитов с явлениями интерстициального фиброза и поражением мелких коронарных артерий в виде гипертрофии мышечного слоя и сужении их просвета. Классическим фенотипическим проявлением ГКМП является асимметричная



А – ЭхоКГ пациента с ГКМП 42-х лет.

Б – ЭхоКГ пациента с АГ 56 лет.

**Рисунок 1.** ЭхоКГ в парастеральной позиции по длинной оси ЛЖ

гипертрофия ЛЖ с почти обязательным вовлечением в процесс межжелудочковой перегородки (МЖП), уменьшением полости ЛЖ и развитием его диастолической дисфункции. Обструкция выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ) нередко наблюдается при выраженной гипертрофии базальных отделов МЖП. Однако встречаются редкие варианты заболевания с развитием среднежелудочковой и даже апикальной обструкции ЛЖ [1, 3, 5, 6].

В большинстве случаев для установления диагноза ГКМП, помимо анамнеза и объективного осмотра, достаточно данных ЭКГ и ЭхоКГ [1, 3, 5, 6]. Выявление выраженной гипертрофии МЖП, нередко превышающей 2 см, а в ряде случаев достигающей 4 см, с коэффициентом асимметрии ЛЖ (отношение МЖП/задняя стенка (ЗС) ЛЖ) более 1,5 обычно не вызывает сомнений в наличии ГКМП (рис. 1А).

Хотя генетическое исследование является «золотым стандартом» диагностики ГКМП, вы-

явить наличие мутаций удаётся не более чем у 50–60% пациентов с ГКМП. Это связано с большим количеством мутаций (более 1400) в 11 генах, ответственных за развитие болезни. Поэтому отрицательный результат скрининга, который обычно проводится не более чем в 1–3 генах, не исключает диагноз ГКМП [7–9].

В течение нескольких десятилетий было распространено мнение, что ГКМП – болезнь молодых людей, нередко обречённых на внезапную сердечную смерть (ВСС). Такое представление было связано с тем, что в поле зрения специалистов попадали в основном пациенты с тяжёлыми вариантами течения ГКМП и яркой клинической симптоматикой – обмороками, нарушениями ритма (желудочковая тахикардия), выраженной одышкой, приступами стенокардии [6, 10–12]. У большинства таких пациентов АД было нормальным или пониженным. Поэтому долгое время считалось, что для ГКМП характерна исключительно артериальная



**Рисунок 2.** ЭхоКГ пациентки с выраженной гипертрофией ЛЖ. Парастеральная позиция по длинной оси ЛЖ

гипотензия.

Внедрение ЭхоКГ в клиническую практику перевернуло наши представления о ГКМП. Было установлено, что у многих пациентов заболевание может протекать бессимптомно или с умеренными клиническими проявлениями, а диагноз устанавливаться случайно при диспансеризации [1, 3, 5, 6].

В многочисленных исследованиях показано, что больные с ГКМП могут доживать до пожилого и старческого возраста [1, 3, 5, 13, 14]. А с возрастом, как известно, у 35–40% населения развивается АГ [15, 16]. Больные с ГКМП не являются исключением. В настоящее время возможность сочетания ГКМП и АГ признаётся большинством специалистов. По данным профессора Якушина С.С. из Рязанского кардиологического диспансера, сопутствующая АГ выявлена у 23,5% больных с ГКМП [17]. Среднее САД в группе из 24 пациентов с ГКМП составило  $144,8 \pm 4,75$  мм рт.ст., ДАД –  $89 \pm 0,58$  мм рт.ст. При этом по данным ЭхоКГ толщина МЖП составила  $2,39 \pm 0,21$  см. Экстремальная гипертрофия ЛЖ (более 3 см) наблюдалась у 3 женщин. Японские исследователи Като с соавт. установили наличие со-

четания ГКМП и АГ в 20% случаях при обследовании больных в возрасте от 60 до 85 лет [18]. Караулова Ю.Л. с соавт. из 39 обследованных больных ГКМП у 23% выявили АГ [19]. В то же время согласно нашим собственным наблюдениям, опубликованным ранее, при обследовании 42 больных ГКМП в возрасте  $49,8 \pm 15,3$  лет по данным суточного мониторирования АД АГ выявлена у 29 (69%) больных [20]. Суммируя данные литературы, сопутствующая АГ имеет место у 18,3–62% больных ГКМП с тенденцией к увеличению с возрастом [17, 21]. В литературе описаны случаи гипертонических кризов у больных ГКМП. Раи R.V. с соавт. приведен клинический пример с пациентом 50 лет, страдающим обструктивной формой ГКМП и сопутствующей АГ, перенесшим ранее алкогольную абляцию МЖП по поводу обструкции выносящего тракта ЛЖ. При травматической ампутации левой руки ниже локтя у больного развился гипертонический криз с повышением АД до 210/120 мм рт.ст. [22]. Известно, что ожирение нередко сопровождается сопутствующей АГ. Olivotto I. с соавт. изучали влияние ожирения на фенотипические проявления и течение ГКМП у 275 больных в возрасте  $48 \pm 14$  лет. Сопутствующая АГ обнаружена у 75 (27%) пациентов, при этом с повышением массы тела наблюдалось увеличение числа больных, страдающих АГ (с 12 до 38%,  $p=0,001$ ) [23].

Признание возможности существования ГКМП и АГ поставило перед исследователями проблему дифференциальной диагностики гипертонического сердца и ГКМП с сопутствующей АГ. Особенно актуальной эта задача представляется у пациентов с толщиной стенки ЛЖ менее 20 мм при отсутствии внутрижелудочковой обструкции (рис. 2).

Многие кардиологи наличие значительной гипертрофии ЛЖ у пациентов с АГ не расценивают как диагностический признак ГКМП, ссылаясь на клинические

рекомендации, где указано, что диагностика ГКМП подразумевает исключение другой патологии, способной вызвать гипертрофию миокарда, в частности АГ. Однако важно обратить внимание на ключевой момент в рекомендациях по диагностике ГКМП: «ГКМП устанавливается после исключения патологии, способной вызвать ту степень гипертрофии миокарда, которая наблюдается у данного больного». Таким образом, делается акцент на необходимости сопоставления степени АГ и выраженности гипертрофии ЛЖ. Наличием у больного мягкой или умеренной АГ нельзя объяснить выраженную гипертрофию ЛЖ, превышающую 15 мм. Нередко ключ к правильному диагнозу заключается в тщательно собранном анамнезе пациента. При ГКМП гипертрофия ЛЖ при ЭхоКГ выявляется задолго до дебюта АГ.

При дифференциальной диагностике гипертонического сердца и ГКМП следует учитывать клинико-анамнестические данные, характер и выраженность гипертрофии ЛЖ, особенности внутрисердечной гемодинамики. Известно, что обмороки при физической нагрузке для АГ не характерны. При АГ чаще всего выявляется симметричная гипертрофия ЛЖ, когда МЖП и задняя стенка ЛЖ утолщены примерно в одинаковой степени (рис. 1Б). Напротив, при ГКМП обычно имеет место асимметричная гипертрофия МЖП. Толщина МЖП более 15 мм свидетельствует в пользу ГКМП, менее 15 мм – в пользу гипертонического сердца. Объем полости ЛЖ при ГКМП чаще всего уменьшен, а у больных с гипертоническим сердцем полость ЛЖ нормальных размеров или увеличена. Фракция выброса ЛЖ у больных ГКМП в большинстве случаев повышена, что не характерно для больных гипертонической болезнью. Наконец, наличие внутрижелудочкового градиента давления практически исключает диагноз гипертонического сердца. В ряде случаев неадекватная реакция на

назначение вазодилататоров помогает в диагностике ГКМП. В отличие от больных АГ (с гипертрофией ЛЖ или без нее) больные ГКМП характеризуются выраженной непереносимостью артериальных вазодилататоров (дигидропиридиновых АСа<sup>2+</sup>, иАПФ, антагонистов рецепторов к АП), а также нитратов (при сопутствующем синдроме стенокардии). Даже однократный прием этих препаратов нередко вызывает артериальную гипотонию, головокружения и обмороки. Напротив, β-АБ, как правило, очень хорошо переносятся больными, обеспечивают удовлетворительный контроль уровня АД и оказывают положительный симптоматический эффект [1, 3, 6, 17, 23]. Приведенные выше дифференциально-диагностические критерии суммированы в таблице 1.

В рекомендациях ESC 2014 г. предложен следующий подход к решению вышеприведенной проблемы [3] (табл. 2). В вышеупомянутом исследовании Olivotto I. с соавт. у пациентов с АГ диагноз ГКМП устанавливался на основании одного или более нижеприведенных признаков [23]:

- наличие ГКМП-ассоциированных мутаций у больного или семейный характер заболевания;
- дебют АГ несколько лет спустя после диагностики ГКМП;
- максимальная толщина стенки ЛЖ превышала ожидаемые значения, которые могут быть вызваны наличием АГ (более 20 мм);
- наличие значительного удлинения створок митрального клапана;
- динамическая обструкция ВТЛЖ более 30 мм рт.ст. в покое;
- отсроченное накопление гадолиния при контрастной МРТ сердца, характерное для ГКМП (в толще стенки ЛЖ или трансмурально).

Рядом авторов предложены тематические подходы к решению проблемы дифференциальной

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ГКМП и гипертонического сердца

Признаки	Гипертоническое сердце	ГКМП
Характер гипертрофии ЛЖ	обычно симметричная	обычно асимметричная
Толщина МЖП	менее 15 мм	15 мм и более
Полость ЛЖ в диастолу	нормальна или увеличена	менее 45 мм
ФВ ЛЖ	нормальна или снижена	нормальна или повышена
Внутрижелудочковый градиент давления	отсутствует	нередко имеет место
Реакция на вазодилататоры	адекватная	неадекватная

Таблица 2. Клинические особенности, позволяющие проводить дифференциальную диагностику ГКМП и гипертонического сердца

Клинические особенности, ассоциированные с АГ
Нормальная ЭКГ или изолированные вольтажные признаки гипертрофии ЛЖ без нарушения фазы реполяризации
Регресс гипертрофии миокарда ЛЖ через 6–12 месяцев гипотензивной терапии с хорошим контролем САД (>130 мм рт.ст.)
Клинические особенности, ассоциированные с ГКМП
Семейный анамнез заболевания – наличие родственников, страдающих ГКМП
Гипертрофия ПЖ
Участки отсроченного накопления гадолиния в стенках ПЖ или максимально гипертрофированных сегментах ЛЖ
Максимальная толщина стенки ЛЖ >15 мм (для представителей белой расы), ≥20 мм (для представителей черной расы)
Тяжелая степень диастолической дисфункции
Выраженные нарушения реполяризации, нарушения проводимости, патологические зубцы Q (рис. 3 и 4)

диагностики. В исследовании Гладышевой Е.П. предложена математическая модель дифференциальной диагностики ГКМП и других заболеваний, сопровождающихся гипертрофией миокарда ЛЖ [24]. При анализе собранного материала отмечено, что при ГКМП гипертрофия ЛЖ по степени выраженности превосходила гипертрофию при других заболеваниях и состояниях и составляла, как правило, более 1,5 см. При вторичных гипертрофиях она чаще носила симметричный характер с утолщением и ЗСЛЖ. В связи с тем, что не

было выделено абсолютного признака или группы признаков, позволяющих достоверно отличать ГКМП от гипертрофии миокарда при АГ, ИБС, а также у спортсменов, Гладышевой Е.П. был проведен дискриминантный анализ с выделением группы предикторов дифференциальной диагностики [24]. Были предложены две функции, задающие координату точки на номограмме, отображающей распределение групп гипертрофии в условном пространстве. Функции имели следующий вид:

$$F1 = 4,101 + 0,557 \times (\text{пол}) - 0,023 \times (\text{возраст}) + 1,141 \times (I \text{ ФК}) + 1,147 \times (II \text{ ФК}) + 1,693 \times (\text{депрессия } ST_{aVL-P}) - 0,866 \times (P_{II} > 0,1) - 1,239 \times (\text{КДРЛЖ}) + 0,004 \times (\text{ММЛЖ})$$

$$F2 = 0,776 - 1,166 \times (\text{пол}) + 0,041 \times (\text{возраст}) + 0,678 \times (I \text{ ФК}) - 0,270 \times (II \text{ ФК}) - 0,147 \times (\text{депрессия } ST_{aVL-P}) + 0,386 \times (P_{II} > 0,1) - 0,718 \times (\text{КДРЛЖ}) + 0,008 \times (\text{ММЛЖ})$$

Точность расчетов для ГКМП составила 82,3%, для группы ИБС и АГ – 82,9%, для спортсменов – 91,3%.

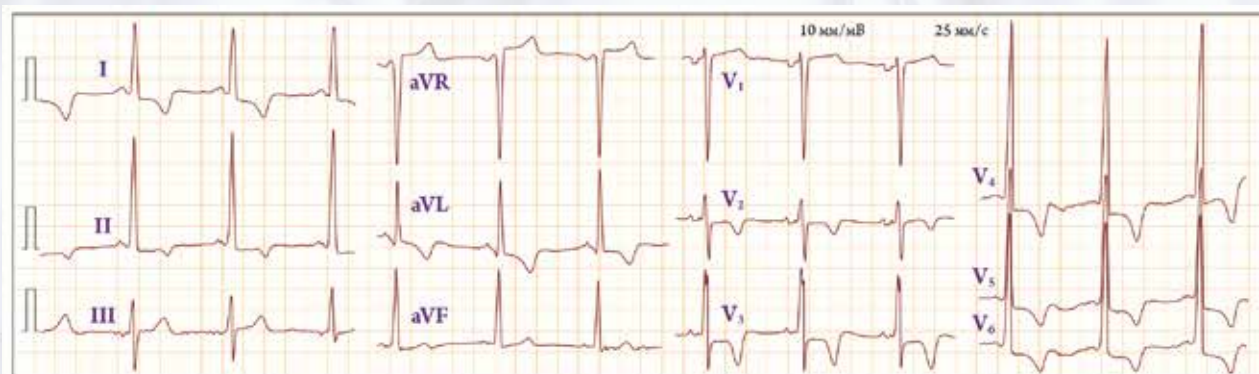
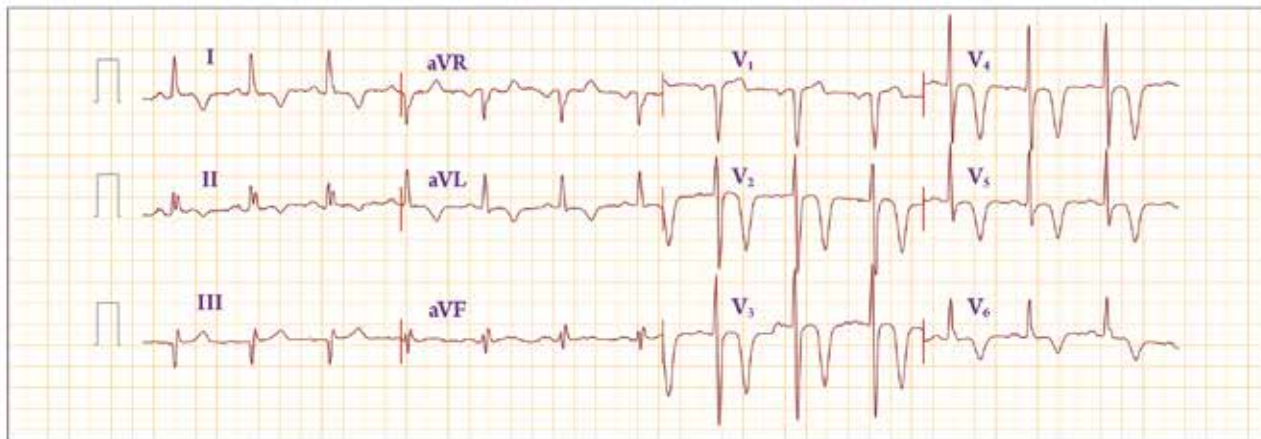


Рисунок 3. ЭКГ больной с ГКМП, 66 лет. На фоне вольтажных признаков гипертрофии ЛЖ регистрируются выраженные нарушения фазы реполяризации в виде депрессии сегмента ST и глубоких отрицательных зубцов T в I, aVL, V<sub>3</sub>-V<sub>6</sub>



**Рисунок 4.** ЭКГ больного с ГКМП, 47 лет. Регистрируются выраженные нарушения фазы реполяризации в виде глубоких отрицательных зубцов T в  $V_2-V_6$

Исходя из представленных функций к факторам, определяющим наличие у пациента того или иного заболевания, приводящего к гипертрофии миокарда, относятся пол и возраст больного, выраженность СН, наличие нарушений реполяризации, ЭКГ признаки гипертрофии ЛП, размер полости и масса миокарда ЛЖ.

Нами в опубликованной ранее работе также предложена методика дифференциальной диагностики, которая предполагает применение теста с динамической физической нагрузкой (ФН) [20]. При АГ переносимость ФН оказалась выше, чем при ГКМП. В то же время при ГКМП на пике нагрузки были ниже уровень САД, дольше время восстановления. Наиболее частой причиной прекращения теста при ГКМП являлась одышка – 38%, а при АГ – 4%, нарушения ритма сердца при нагрузке отмечены при ГКМП в 12,5% случаев, при АГ их не было. Данные предикторы вошли в состав формулы для дифференциальной диагностики ГКМП и гипертонического сердца наряду с неадекватной реакцией АД (НРАД) и стенокардией при нагрузке:

$$\text{Диагноз} = 0,41 \times \text{САД}_{\text{пик}} - 40,79 - 3,65 \times \text{ВВ} - 13,34 \times \text{Одышка} - 41,87 \times \text{Экстрасистолия} - 1000 \times \text{Другое НРАД}$$

где САД<sub>пик</sub> – САД (мм рт. ст.) на пике ФН, ВВ – время восстановления гемодинамических показателей после ФН (мин.). Одышка – наличие одышки, как критерия

прекращения ФН – 1, отсутствие – 0. Экстрасистолия – наличие частой желудочковой или предсердной экстрасистолии на высоте ФН – 1, отсутствие – 0. Другое – НРАД на ФН (поскольку известно, что это атрибут ГКМП), депрессия сегмента ST или приступ стенокардии во время ФН (характерный признак ГКМП после исключения атеросклероза по данным коронароангиографии).

Для больных ГКМП результат, получаемый по формуле меньше 0, а для пациентов с гипертоническим сердцем – больше 0. Величина параметра хи-квадрат ( $\chi^2$ ) для данной функции составила 47,75,  $df=4$  ( $p<0,00001$ ). Тест Фишера подтвердил достоверность формулы с уровнем  $p<0,0001$ .

Основными препаратами, рекомендованными для лечения ГКМП, эффект которых доказан (класс рекомендаций I, уровень доказательности B), являются  $\beta$ -АБ ( $\beta$ -АБ) и  $\text{АСa}^{2+}$  недигидропиридинового ряда (верапамил) [1, 3, 6].  $\beta$ -АБ стали первой и по сей день остаются наиболее эффективной группой лекарственных средств, применяемых при ГКМП. Благодаря отрицательному инотропному действию и уменьшению активации симпато-адреналовой системы при физическом и эмоциональном напряжении  $\beta$ -АБ предотвращают возникновение или повышение градиента обструкции и способствуют снижению АД при АГ. При непереносимости или наличии

противопоказаний к  $\beta$ -АБ назначают верапамил.

Низкие дозы тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (Пб, С) можно добавлять пациентам при наличии одышки, а также для достижения целевых значений АД [3, 6].

В качестве дополнительных препаратов для уменьшения клинической симптоматики и функционального состояния сердца, а также достижения целевых значений АД возможно применение иАПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) у пациентов с необструктивной формой ГКМП [1, 3, 5, 6]. В экспериментальных моделях на животных было показано, что лечение этими группами препаратов предупреждает прогрессирование гипертрофии ЛЖ при ГКМП. Аналогичные данные приводятся в ряде наблюдений за пациентами с необструктивной ГКМП в сочетании с АГ, где добавление к базисной терапии  $\beta$ -АБ, иАПФ или АРА приводило к снижению АД, а у части больных – к уменьшению выраженности гипертрофии миокарда [1, 3, 6]. Важно помнить, что эта группа препаратов противопоказана при обструктивной форме, так как за счет вазодилатирующего действия может уменьшать пред- и постнагрузку, конечно-диастолический объем и усиливать обструкцию. В связи с этим, прежде чем назначать иАПФ/АРА, необходимо убедиться, что у больного нет обструкции (в том числе и латентной) ВТЛЖ [1, 3, 5, 6]. ■

## Список литературы

1. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011 Dec 13; 124 (24): e783–831.
2. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an AHA Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006 Apr 11; 113 (14): 1807–16.
3. Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Oct 14; 35 (39): 2733–79.
4. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan; 29 (2): 270–6.
5. Агеев Ф.Т., Габрусенко С.А., Постнов А.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению кардиомиопатий (гипертрофическая). *Евразийский кардиологический журнал*. 2014; 3: 5–23.
6. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия: руководство для врачей. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – 392 с.
7. Force T., Bonow R.O., Houser S.R. et al. Research priorities in hyper-trophic cardiomyopathy: report of a Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2010 Sep 14; 122 (11): 1130–3.
8. Tian T., Liu Y., Zhou X., Song L. Progress in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy: a mini-review. *Gerontology*. 2013; 59 (3): 199–205.
9. Kassem H.Sh., Azer R.S., Saber-Ayad M. et al. Early results of sarcomeric gene screening from the Egyptian National BA-HCM Program. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013 Feb; 6 (1): 65–80.
10. McKenna W.J., Deanfield J.E. Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sudden death. *Arch Dis Child*. 1984 Oct; 59 (10): 971–5.
11. Fiddler G.I., Tajik A.J., Weidman W. et al. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis in the young. *Am J Cardiol*. 1978 Nov; 42 (5): 793–9.
12. Maron B.J., Roberts W.C., Edwards J.E. et al. Sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy: characterization of 26 patients with functional limitation. *Am J Cardiol*. 1978 May 1; 41 (5): 803–10.
13. Kubo T., Kitaoka H., Okawa M. et al. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *Geriatr Gerontol Int*. 2010 Jan; 10 (1): 9–16.
14. Bonow R.O., Mann D.L., Ziper D.P., Libby P. Braunwald's Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Single volume, ninth edition. – Elsevier, 2012. – 2048 p.
15. 2013 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Russ J Cardiol*. 2014; 1 (105): 7–94.
16. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul; 31 (7): 1281–357.
17. Якушин С.С. Гипертрофическая кардиомиопатия и сочетанная патология. Труды XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2006. – С. 47–52.
18. Kato T.S., Noda A., Izawa H. et al. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation*. 2004 Dec 21; 110 (25): 3808–14.
19. Караулова Ю.Л. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии и гипертрофической кардиомиопатии: детерминанты эволюции, оптимизация методов диагностики и лечения, динамика на фоне длительной медикаментозной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 39 с.
20. Крылова Н.С., Крылов А.Л., Потешкина Н.Г. Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии и гипертонического сердца с помощью тестов с физической нагрузкой. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 5 (109): 29–34.
21. Aslam F., Haque A., Foody J., Shirani J. The frequency and functional impact of overlapping hypertension on hypertrophic cardiomyopathy: a single-center experience. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010 Apr; 12 (4): 240–5.
22. Pai R.V., Hegde H.V., Santhosh M. et al. Bilateral brachial plexus blocks in a patient of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with hypertensive crisis. *Indian J Anaesth*. 2013 Jan; 57 (1): 72–5.
23. Olivotto I., Maron B.J., Tomberli B. et al. Obesity and its association to phenotype and clinical course in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 30; 62 (5): 449–57.
24. Гладышева Е.П. Сравнительное изучение особенностей структурно-функционального состояния сердца при гипертрофической кардиомиопатии, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и «спортивном сердце». Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2005. – 22 с.

*Впервые опубликовано в журнале «Сердце: журнал для практикующих врачей», 14 (3), 2015 г., стр. 164–169.*

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

# Лозап плюс

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 28.08.2015 г. №706

## Торговое название

Лозап Плюс

## Международное непатентованное название

Нет

## Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

## Состав

Одна таблетка содержит **активные вещества:** лозартана калия 50 мг, гидрохлоротиазид 12,5 мг, **вспомогательные вещества:** маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, повидон 30, магния стеарат, **пленочное покрытие:** гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, тальк, титана диоксид Е 171, хинолиновый желтый (Е 104) алюминиевый лак, понсо 4R алюминиевый лак (Е 124), симетикона эмульсия SE4 (вода очищенная, полидиметилсилоксан, метилцеллюлоза, кислота сорбиновая).

## Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, продолговатой формы, с линией разлома с двух сторон

## Фармакотерапевтическая группа

Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин. Ангиотензина II антагонисты в комбинации с другими препаратами. Ангиотензин II антагонисты в комбинации с диуретиками. Лозартан в комбинации с диуретиками.

Код АТХ C09DA01

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

#### Абсорбция

Лозартан

После приема внутрь, лозартан хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и подвергается метаболизму с образованием карбоксильного метаболита и других неактивных метаболитов. Системная биологическая доступность составляет около 33%. Максимальная концентрация лозартана в плазме крови достигается на протяжении 1 часа после введения, а его активного метаболита – через 3–4 часа. Прием пищи не вызывает клинически значимых изменений в профиле плазменной концентрации лозартана. Гидрохлоротиазид

После приема внутрь 60–80% абсорбируется из ЖКТ. Время достижения максимальной концентрации в плазме – 1,5–3 часа.

#### Распределение

Лозартан

Боле 99% лозартана и его активного метаболита связывается с протеинами плазмы, прежде всего, с альбуминами. Объем распределения лозартана составляет 34 литра. Исследование на крысах показало, что лозартан очень плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид проходит через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком, но не прони-

кает через гематоэнцефалический барьер.

#### Биотрансформация

Лозартан

Лозартан подвергается эффекту «первого прохождения» через печень. Около 14% оральной или внутривенной дозы лозартана превращается в активный метаболит путем карбоксилирования.

Также образуются неактивные метаболиты, из которых два основных образуются путем гидроксилирования боковой бутиловой цепи и менее значимый метаболит – N-2 тетразол глюкуронид.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид не метаболизируется.

#### Элиминация

Лозартан

Плазменный клиренс лозартана составляет около 600 мл/мин., плазменный клиренс активного метаболита – около 50 мл/мин. Почечный клиренс лозартана составляет около 74 мл/мин., активного метаболита – 26 мл/мин. Фармакокинетики лозартана и его активного метаболита остаются линейными, в интервале оральной дозы лозартана калия до 200 мг.

После приема внутрь плазменная концентрация лозартана и его активного метаболита снижаются поллизэкспоненциально,  $T_{1/2}$  лозартана – около 2 часов, активного метаболита – 6–9 часов. При введении лозартана в дозе 100 мг 1 раз в день, ни лозартан, ни его активный метаболит не накапливаются в плазме.

Приблизительно 4% оральной дозы лозартана выделяется в неизменном виде с мочой, около 6% – в виде активного метаболита. После введения радиоактивно меченого 14 С лозартана 35% радиоактивности обнаруживается в моче, тогда как 58% радиоактивности связано с фекалиями.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид не метаболизируется, быстро элиминируется через почки. Установлено, что на протяжении, по меньшей мере, 24 часов после приема препарата,  $T_{1/2}$  составляет 5,6–14,8 часов. Как минимум, 61% оральной дозы гидрохлоротиазида выделяется в неизменном виде.

#### Фармакокинетика у отдельных групп пациентов:

##### Пациенты пожилого возраста

Лозартан – Гидрохлоротиазид

Плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита и абсорбция гидрохлоротиазида у пожилых пациентов с артериальной гипертензией достоверно не отличались от таковых у пациентов молодого возраста.

##### Нарушения функции печени

Лозартан

После приема внутрь у пациентов с умеренной и средней степенью тяжести цирроза печени, алкогольного происхождения, плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита были в 5 раз и 1,7 раз выше, соответственно, чем у молодых мужчин-добровольцев.

Лозартан и его активные метаболиты не удаляются посредством гемодиализа.

##### Фармакодинамика

Лозап Плюс – комбинированный препарат, содержащий лозартан калия и гидрохлоротиазид. Оказывает гипотензивный эффект, выраженный в большей степени, чем каждый компонент в отдельности. Лозап Плюс обладает диуретическим эффектом, входящий в его состав гидрохлоротиазид, повышает активность ренина в плазме, увеличивает секрецию альдостерона, уменьшает концентрацию калия в сыворотке и повышает уровень ангиотензина II.

Применение лозартана блокирует все физиологически важные эффекты ангиотензина II и (через подавление альдостерона) может уменьшить потерю калия, индуцированную диуретическим лечением. Лозартан обладает умеренным и транзиторным урикозурическим эффектом. Гидрохлоротиазид, как было

показано, может умеренно повышать концентрацию мочевой кислоты в крови, лозартан уменьшает гиперурикемию, индуцированную диуретиками.

Антигипертензивный эффект Лозап Плюс сохраняется на протяжении 24 часов. В клинических исследованиях, продолжительностью, по меньшей мере, 1 год, антигипертензивный эффект был стабильным. Несмотря на достоверное снижение артериального давления (АД), прием Лозап Плюс не оказывал достоверного клинического влияния на частоту сердечных сокращений. В клинических исследованиях, продолжительностью свыше 12 недель, лечение комбинацией лозартан 50 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг приводило к снижению среднего диастолического кровяного АД на 13,2 мм рт.ст., измеренного в положении сидя перед введением лекарства.

В сравнительном исследовании комбинации лозартан 50 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг с каптоприлом 50 мг/гидрохлоротиазид 25 мг у молодых (младше 65 лет) и пожилых (65 лет и старше) пациентов с артериальной гипертензией, антигипертензивный эффект был сходен в двух возрастных группах. В целом, лозартан 50 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг вызывал дозозависимое, статистически достоверное уменьшение частоты возникновения побочных реакций и частоты прекращения лечения из-за побочных реакций, по сравнению с комбинацией каптоприл 50 мг/гидрохлоротиазид 25 мг.

Исследования 131 пациентов, страдающих выраженной гипертензией, показали пользу комбинации лозартан 50 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг, назначенную в качестве начальной терапии, равно, как и в комбинации с другими антигипертензивными агентами при 12-недельной терапии.

Комбинация лозартан 50 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг оказывала влияние на снижение АД у мужчин и женщин безотносительно к этнической принадлежности – у молодых (младше 65 лет) и пожилых (65 лет и старше) пациентов; препарат эффективен на всех стадиях гипертензии.

#### Лозартан

Лозартан является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (тип AT<sub>1</sub>). Ангиотензин II связывается с AT<sub>1</sub>-рецепторами, находящимися в гладких мышцах сосудистой стенки, надпочечниках, почках и сердце и индуцирует некоторые важные биологические реакции, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток. Лозартан и его фармакологически активный метаболит угольной кислоты (Е-3174) блокируют ин витро и ин vivo все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, безотносительно к его происхождению и пути синтеза.

Антигипертензивный эффект лозартана и уменьшение плазменной концентрации альдостерона сохраняется даже при возрастании уровня ангиотензина II, что указывает на эффективность блокады рецептора ангиотензина II.

Связывание лозартана с AT<sub>1</sub>-рецептором является селективным, при этом отсутствуют связывание или блокада других рецепторов гормонов или ионных каналов, которые являются важными в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Лозартан не подавляет АПФ (киназу II) – фермента, отвечающего за деградацию брадикинина в небелковые пептиды, в отличие от конверсии ангиотензина I в ангиотензин II. Таким образом, эффекты, не связанные с блокадой AT<sub>1</sub>-рецептора, также как интенсификация эффектов, опосредованных брадикинином, или развитие отеков (1,7% у пациентов, принимавших лозартан и 1,9% – у пациентов, принимавших плацебо) не относятся к лозартану.

Лозартан действует, блокируя реакции на ангиотензин I и ангиотензин II, без влияния на эффекты бради-



кинина, что соответствует специфичности действия лозартана. В противоположность этому, ингибиторы АПФ, блокируя реакцию на ангиотензин I и усиливая реакцию на брадикинин, не изменяет реакцию на ангиотензин II. Таким образом, фармакодинамические эффекты лозартана отличаются от таковых у ингибиторов АПФ.

В исследовании, проведенном специально для оценки частоты возникновения кашля у пациентов, лечившихся лозартаном, по сравнению с пациентами, лечившихся ингибиторами АПФ, частота возникновения кашля при лечении лозартаном или гидрохлоротиазидом была сходной, но существенно ниже, чем у пациентов, лечившихся ингибиторами АПФ. При анализе 16 двойных слепых исследований, в которых принимали участие 4313 пациентов, частота спонтанных сообщений о кашле от пациентов, лечившихся лозартаном (3,1%), была близка к таковой от пациентов, лечившихся плацебо (2,6%) и от пациентов, лечившихся гидрохлоротиазидом (4,1%), в то время как частота сообщений о кашле от пациентов, лечившихся ингибиторами АПФ, составила 8,8%.

У пациентов с артериальной гипертензией с протеинурией, но без сопутствующего сахарного диабета, введение лозартана калия приводило к существенному уменьшению протеинурии и выведения фракций альбумина и иммуноглобулина G. При лечении лозартаном сохраняется скорость клубочковой фильтрации и снижается фильтрационная фракция.

В целом, лозартан вызывает уменьшение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (обычно менее 0,4 мг/100 мл), сохраняющееся в течение долговременной терапии.

Лозартан не действует на автономные рефлексы и не воздействует постоянно на уровень норадреналина в плазме.

У больных с левожелудочковой недостаточностью, положительная гемодинамика и нейрогормональные эффекты индуцируются дозами 25 мг и 50 мг лозартана, этот эффект охарактеризован повышением сердечного индекса, снижением легочного капиллярного давления (заклинивающего давления), резистентности сосудистой системы среднего системного артериального давления и частоты сердечных сокращений, вследствие снижения циркулирующих уровней альдостерона и норадреналина. Частота возникновения гипотензии была дозозависимой у пациентов с сердечной недостаточностью.

Введение 50–100 мг лозартана 1 раз в день дает достоверно более выраженный антигипертензивный эффект, чем 50–100 мг каптоприла, вводимого 1 раз в день. Антигипертензивный эффект 50 мг лозартана близок к таковому при введении 20 мг эналаприла 1 раз в день. Антигипертензивный эффект 50–100 мг лозартана 1 раз в день сравним с таковым при введении 50–100 мг атенолола 1 раз в день. Также антигипертензивный эффект 50–100 мг лозартана 1 раз в день эквивалентен введению 5–10 мг фелодипина, в таблетках пролонгированного действия у пожилых пациентов с артериальной гипертензией (65 лет и старше) после 12-недельного лечения.

Лозартан обладает одинаковой эффективностью у мужчин и женщин, молодых (младше 65 лет) и пожилых (65 лет и старше) пациентов с артериальной гипертензией. Хотя, антигипертензивный эффект лозартана, как и других лекарств, воздействующих на ренин-ангиотензиновую систему, одинаков для всех этнических групп, реакции чернокожих пациентов на монотерапию лозартаном, в среднем, слабее, чем у нечернокожих лиц. Эффект лозартана на снижение АД проявляется аддитивные свойства, при совместном введении с диуретиками тиазидного типа.

В клинических исследованиях, ежедневное введение лозартана 1 раз в день пациентам со слабо выраженной и умеренной эссенциальной гипертензией, приводило к статистически достоверному снижению систолического и диастолического артериального давления; в клинических исследованиях, продолжительностью до одного года, антигипертензивный эффект сохранялся. Измерения АД в период минимального (через 24 часа после введения), по отношению к максимальному эффекту (через 5–6 часов после введения), показало относительно медленное снижение АД на протяжении 24 часов. Антигипертензивный эффект соответствовал естественным дневным колебаниям АД. Снижение АД к концу действия дозы, составляло 70–80% от эффекта, развившегося через 5–6

часов после введения препарата. Прекращение приема лозартана пациентами не приводило к резкому подъему АД и не оказывало клинически значимого действия на частоту сердечных сокращений.

Результаты исследования LIFE «Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension» (LIFE) показали, что лечение лозартаном снизило риск развития инсульта на 25% в сравнении с приемом атенолола ( $p=0,001$ , 95% доверительного интервала 0,63–0,89), на 13,0% показало снижение риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда ( $p=0,021$ , 95% доверительный интервал 0,77–0,98) в сравнении с показателями группы пациентов, принимавших атенолол. Исследование LIFE – рандомизированное контролируемое исследование с участием 9193 пациентов с гипертензией, в возрасте от 55 до 80 лет с признаками гипертрофии левого желудочка, выявленной на основании стандартной ЭКГ. Больные были рандомизированы в 2 группы: 1) прием лозартана 50 мг 1 раз в сутки, 2) прием атенолола 50 мг 1 раз в сутки. Если в течение 2 месяцев не удавалось достигнуть целевого АД (140/90 мм рт.ст.), лечение дополнялось приемом гидрохлоротиазида (12,5 мг в сутки), а суточная доза лозартана и атенолола увеличивалась до 100 мг.

#### Гидрохлоротиазид

Точный механизм антигипертензивного действия тиазидов неизвестен. Как правило, тиазиды не изменяют нормальные показатели АД.

Гидрохлоротиазид является диуретиком и антигипертензивным средством. Он воздействует на механизмы реабсорбции электролитов в дистальных почечных канальцах. Гидрохлоротиазид увеличивает выведение натрия и хлорида в приблизительно одинаковых количествах. Натрийурез может сопровождаться существенной потерей калия и бикарбонатов.

После приема внутрь, диурез начинается через 2 часа, достигает пика, примерно через 4 часа и сохраняется на протяжении 6–12 часов.

#### Показания к применению

лечение эссенциальной артериальной гипертензии у пациентов, у которых артериальное давление не корректируется монотерапией лозартаном или гидрохлоротиазидом

Препарат предназначен только для взрослых.

Данная фиксированная комбинация не должна применяться для начальной терапии артериальной гипертензии.

#### Способ применения и дозы

Таблетки Лозап плюс следует проглатывать, запивая водой.

Лозап плюс принимается внутрь независимо от приема пищи.

Рекомендуется подбирать дозу для отдельных компонентов (лозартан и гидрохлоротиазид) в тех случаях, когда рассматривается клинически приемлемая необходимость перехода с монотерапии на лечение комбинированным препаратом у пациентов, чье артериальное давление (АД) не удается адекватно контролировать.

Поддерживающая доза Лозап плюс составляет 1 таблетка в сутки. Для тех пациентов, у которых при этой дозировке не удается добиться адекватного контроля АД, доза Лозап плюс может быть увеличена до 2 таблетки 1 раз в сутки. Максимальная доза Лозап плюс составляет 2 таблетки 1 раз в сутки.

Максимальный гипотензивный эффект достигается в течение 3–4-х недель после начала лечения.

*Применение у пациентов с почечной недостаточностью и пациентов на гемодиализе*

Не требуется регулировать начальную дозу у пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести (клиренс креатинина 30–50 мл/мин.). Таблетки лозартана и гидрохлоротиазида не рекомендуется принимать пациентам на гемодиализе. Лозап плюс таблетки нельзя принимать пациентам с острой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин.) (см. раздел противопоказания).

*Применение у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК)*

ОЦК и/или электролитные нарушения необходимо откорректировать до начала приема Лозап плюс.

*Применение у пациентов с печеночной недостаточностью*

Лозап плюс противопоказан к применению у пациен-

тов с острой печеночной недостаточностью (см. раздел противопоказания).

*Применение у пациентов пожилого возраста*

Нет необходимости в специальном подборе начальной дозы пациентам пожилого возраста.

*Применение в педиатрии*

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не установлены, поэтому Лозап Плюс не рекомендуется детям и подросткам до 18 лет.

#### Побочные действия

Частота возникновения побочных реакций оценивается следующим образом: «очень часто» ( $\geq 1/10$ ), «часто» (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), «нечасто» (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), «редко» (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), «очень редко» ( $< 1/10000$ ), «частота не известна» (нельзя установить исхода из имеющихся данных).

В клинических исследованиях с лозартаном калия и гидрохлоротиазидом, побочных реакций, связанных с комбинацией лекарственных средств, не наблюдалось. Побочные реакции ограничиваются ранее наблюдававшимися при применении лозартана калия и/или гидрохлоротиазида в отдельности. В контролируемых клинических испытаниях у пациентов с эссенциальной гипертензией, единственной побочной реакцией, связанной с приемом лекарства, было головокружение, которое возникало чаще, чем при назначении плацебо и возникало у 1% или более пациентов, получавших лечение лозартаном калия и гидрохлоротиазидом. В контролируемых клинических испытаниях у пациентов с гипертензией и гипертрофией левого желудочка сердца, наиболее общими, лекарственно зависимыми побочными реакциями были:

*Редко*

- гепатит,
- гипергликемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз
- Частота неизвестна
- дисгевзия
- ортостатическая состояния, зависящие от дозы
- кожная красная волчанка

Кроме того, при применении лозартана калия/гидрохлоротиазида могут наблюдаться следующие побочные реакции, наблюдавшиеся при применении каждого из компонентов.

*Лозартан*

В постмаркетинговых исследованиях были зарегистрированы следующие побочные реакции (точно определить частоту их возникновения не представляется возможным):

*Часто*

- бессонница, головная боль, головокружение
- кашель, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит, патология синуса
- боль в животе, тошнота, диарея, диспепсия
- мышечные судороги, боли в спине, боли в ногах, ишалгия
- нарушение функции почек, почечная недостаточность
- астения, утомляемость, боли в груди
- гипергликемия, незначительное снижение гематокрита и гемоглобина, гипогликемия

*Нечасто*

- анемия, болезнь Шенлейн-Геноха, экхимоз, гемолиз
- анорексия, подагра
- беспокойство, тревога, панические атаки, спутанность сознания, депрессия, необычные сновидения, нарушение сна, сонливость, нарушение памяти
- повышенная возбудимость, парестезия, периферическая невропатия, тремор, мигрень, обморочек
- нечеткость зрения, чувство жжения в глазах, конъюнктивит, снижение остроты зрения
- вертиго, звон в ушах
- артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, боль в области грудины, стенокардия, АВ-блокада II степени, цереброваскулярные нарушения, инфаркт миокарда, сердцебиение, аритмии (мерцание предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков)
- васкулит
- фарингеальный дискомфорт, фарингит, ларингит, диспноэ, бронхит, носовые кровотечения,

- ринит, заложенность дыхательных путей
- запор, зубная боль, сухость во рту, метеоризм, гастрит, рвота
- алопеция, дерматит, сухость кожи, эритема, гиперемия, фоточувствительность, зуд, сыпь, крапивница, потливость
- боль в руке, отечность суставов, боль в коленях, боли в мышцах и костях, боли в плечах, ригидность суставов, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, мышечная слабость
- никтурия, императивные позывы к мочеиспусканию, инфекции мочевыводящих путей
- снижение либидо, эректильная дисфункция/импотенция
- отечность лица, отек, лихорадка
- незначительно повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке

#### Редко

- анафилактические реакции, ангионевротический отек Квинке, включая отек гортани и голосовой щели, ведущее к обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка, у некоторых из этих пациентов были описаны случаи отека Квинке, возникшего при приеме других лекарств, включая ингибиторов АПФ

#### Частота не известна

- тромбоцитопения
- панкреатит
- нарушения функции печени
- рабдомиолиз
- воспалительный симптом, дисфория
- гипонатриемия

#### Гидрохлоротиазид

##### Часто

- головная боль

##### Нечасто

- агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, пурпура, тромбоцитопения
- анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия
- бессонница
- временное снижение остроты зрения, ксантопсия
- некротический ангиит (некротический васкулит, кожный васкулит)
- респираторный дистресс-синдром, включая пневмонит и некардиогенный отек легких
- сиаладенит, спазмы, гастрит, тошнота, рвота, диарея, запор
- желтуха (внутрипеченочный холестаза), панкреатит
- фоточувствительность, крапивница, токсический эпидермальный некролиз
- мышечные судороги
- гликозурия, интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, почечная недостаточность

лихорадка, головокружение

#### Редко

- анафилактические реакции

## Противопоказания

- повышенная чувствительность к активным и вспомогательным компонентам препарата
- повышенная чувствительность к другим препаратам – производным сульфонамидов
- устойчивая к терапии гипокалиемия, гиперкальциемия
- рефрактерная гипонатриемия
- тяжелые нарушения функции печени, холестаза, обструкции желчевыводящих путей
- симптоматическая гиперурикемия/подагра
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин.)
- анурия
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

С осторожностью назначать лозартан-содержащие лекарственные препараты с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>).

## Лекарственные взаимодействия

### Лозартан

Были описаны случаи снижения концентрации ак-

тивного метаболита при совместном применении рифампицина и флуконазола. Оценка клинических данных таких взаимодействий не проводилась.

При лечении препаратами, блокирующими ангиотензин II или его эффекты, одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей соли может привести к повышению уровня калия в сыворотке крови. Совместное применение данных препаратов не рекомендуется. Как и при лечении другими препаратами, влияющими на выведение натрия, препарат может замедлять выведение лития. Поэтому при одновременном назначении солей лития и АРА II необходимо тщательно контролировать уровень солей лития в сыворотке крови.

При одновременном применении АРА II и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (например, селективных ингибиторов ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислоты в дозах, применяемых для противовоспалительного эффекта), и неселективных НПВС, может отмечаться снижение антигипертензивного действия. Одновременное применение АРА II или диуретиков и НПВС может быть причиной повышенного риска ухудшения функции почек, в том числе острой почечной недостаточности и повышения уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходными нарушениями функции почек. Комбинированное лечение следует назначать с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Следует обеспечивать адекватную гидратацию пациентов и контролировать функцию почек после начала комбинированного лечения и периодически в процессе лечения.

Одновременное применение препарата и антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с нарушениями функции почек, получающих лечение НПВС, в т.ч. селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, может усугубить нарушение функции почек. Эти эффекты обычно носят обратимый характер.

Двойная блокада (например, путем добавления ингибитора АПФ или алискирена к антагонисту рецептора ангиотензина II) должна быть ограничена в каждом отдельном случае, при этом требуется тщательный контроль артериального давления, функции почек и электролитов. Некоторые исследования показали, что у пациентов с установленным атеросклерозом, сердечной недостаточностью, или с диабетом с поражением органов-мишеней, двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ассоциируется с более высокой частотой гипотензии, обмороков, гиперкалиемии, а также изменениями в почечных функция (в том числе острой почечной недостаточностью), по сравнению с использованием одного ренин-ангиотензин-альдостерон агента. Запрещается одновременное применение алискирена с лозартаном у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин.).

Одновременное применение препарата с препаратами, снижающими АД, вызывающими гипотензию, такими как, трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, баклофен, амифостин: может повышать риск развития артериальной гипотензии.

#### Гидрохлоротиазид

Следующие лекарственные средства могут проявлять взаимодействие с одновременно введенными тиазидами:

- Алкоголь, барбитураты или общие анестетики – могут усиливать существующую ортостатическую гипотензию.
- Антидиабетические препараты (оральные или инсулин) – может возникнуть необходимость в регулировке дозы антидиабетических препаратов.
- Другие антигипертензивные средства – могут дать дополнительный антигипертензивный эффект.
- Смолы холестирамина и коlestипола – ослабленные абсорбции гидрохлоротиазида в присутствии ионообменной смолы. Однократная доза холестирамина или коlestипола способна связывать гидрохлоротиазид, и в результате, на 43–85% уменьшать абсорбцию в желудочно-кишечном тракте.
- Кортикостероиды, АКГГ – повышают дефицит

электролитов, особенно, в условиях гипокалиемии.

- Прессорные амины (например, адреналин) – эффект прессорных аминов может уменьшаться, однако, не в такой степени, чтобы потребовалась их отмена.
- Недеполяризующие мышечные релаксанты (например, тубокурарин) – потенциальное повышение чувствительности к миорелаксантам.
- Литий-диуретические препараты снижают почечный клиренс лития, что ведет к повышению риска интоксикации литием. Совместное введение этих препаратов не рекомендуется.
- Препараты для лечения подагры (пробенецид, сульфипиразон и аллопуринол) потребуются коррекция дозы антиподагрических препаратов, т.к. гидрохлоротиазид может повысить уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться увеличение дозы пробенецида или сульфипиразона. Совместное применение с тиазидами может повысить частоту возникновения реакций гиперчувствительности на аллопуринол.
- Антихолинергические препараты (атропин, биперидин) повышают биодоступности тиазидных диуретиков за счет снижения моторики ЖКТ и скорости опорожнения желудка.
- Цитотоксические препараты (циклофосфамид, метотрексат): тиазидные диуретики могут ингибировать выведение цитотоксических препаратов через почки и усилить их миелосупрессивный эффект.
- В случае применения высоких доз салицилатов гидрохлоротиазид может усиливать их токсическое воздействие на ЦНС.
- Описаны единичные случаи развития гемолитической анемии у пациентов, одновременно получавших гидрохлоротиазид и метилдопу.
- Сопутствующее лечение циклоспорином может повышать риск гиперурикемии и осложнений подагры.
- Дигиталисные гликозиды: гипокалиемия или гипомагниемия, вызванная тиазидными диуретиками, может способствовать развитию аритмий, индуцированных препаратами дигиталиса.
- Лекарственные препараты, на эффект которых влияют изменения уровней калия в сыворотке:* при одновременном назначении лозартана/гидрохлоротиазида с лекарственными препаратами, на эффект которых влияют изменения уровня калия (например, гликозиды дигиталиса и противоритмические препараты), рекомендуется проводить регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови и ЭКГ-мониторинг. Эти меры также рекомендуется проводить при одновременном применении со следующими препаратами, которые могут вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт» (в т.ч. противоритмическими), поскольку гипокалиемия выступает фактором, предрасполагающим к развитию пируэтной тахикардии:
  - антиаритмические средства класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
  - антиаритмические средства класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
  - антипсихотические препараты (тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамамазин, сульприд, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
  - другие (бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкаминин в/в).
- Соли кальция: тиазидные диуретики могут повышать концентрацию кальция в сыворотке, вследствие уменьшения его выведения. При необходимости назначения кальциевых добавок, следует постоянно контролировать сывороточную концентрацию кальция и, соответственно, регулировать дозу кальция.

#### Влияние на лабораторные показатели.

Тиазиды могут влиять на результаты анализа функции паратиреоидных желез, вследствие их воздействия на метаболизм кальция.

Карбамазепин: существует риск развития симптоматической гипонатриемии. Необходимо проведение

клинического наблюдения и лабораторного мониторинга.

Йодсодержащие контрастные вещества: в случае дегидратации, вызванной применением диуретиков, возрастает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при приеме высоких доз препаратов йода. Перед началом их введения следует провести регидратацию пациентов.

Амфотерицин В (для парентерального введения), кортикостероидные гормоны, АКГГ, стимулирующие слабительные или глицерин (содержится в солодке): гидрохлоротиазид может вызвать развитие дефицита электролитов, в особенности гипокалемию.

## Особые указания

### Лозартан

#### Отек Квинке

Требуется наблюдение за пациентами с отеком Квинке в анамнезе (отек лица, губ, горла, и/или языка)

#### Гипотензия и уменьшение объема циркулирующей крови

У пациентов с уменьшением ОЦК и/или гипонатриемией, в связи с принимаемой терапией диуретиками, ограничениями в приеме пищевой соли, наличием диареи или рвоты, могут проявиться симптомы гипотензии, особенно после приема первой дозы. Такие состояния необходимо корректировать перед приемом Лозап Плюс.

#### Электролитный дисбаланс

Электролитный дисбаланс является частым явлением у пациентов с нарушениями функции почек, с или без диабета, и следует его учитывать. Следовательно, нужно тщательно наблюдать за плазменными концентрациями калия и клиренсом креатинина, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью и клиренсом креатинина между 30 и 50 мл/мин.

Единовременное применение калийсберегающих диуретиков, калиевых добавок и калийсодержащих заменителей соли с Лозап Плюс не рекомендуется.

#### Функциональные расстройства печени

На основании фармакокинетических сведений, показывающих значительное повышение плазменных концентраций Лозап Плюс у пациентов с циррозом печени, для пациентов с нарушениями функции печени в анамнезе следует подбирать более низкие стартовые дозировки. По пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени терапевтического опыта нет. Следовательно, Лозап Плюс не следует применять пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

#### Функциональные расстройства почек

Нарушение функции почек может возникать, как следствие подавления ренин-ангиотензиновой системы. Эти нарушения могут быть обратимыми после прекращения лечения.

Лозартан, как и другие препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, может повышать концентрации мочевины и креатинина в сыворотке у пациентов с билатеральным стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки. Эти изменения нарушения функции почек могут быть обратимыми после прекращения приема препарата. У пациентов, у которых функция почек может зависеть от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (у пациентов с низким почечным кровотоком, например, при выраженной застойной сердечной недостаточности), лечение ингибиторами АПФ сопровождалось олигурией и/или прогрессирующей азотемией и острой почечной недостаточностью (редко) и/или состоянием с летальным исходом. Такие же случаи имели место и при лечении лозартаном.

#### Трансплантация почек

Не существует данных по пациентам с трансплантированной почкой.

#### Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом в основном не дают реакции на антигипертензивные лекарственные препараты, действующие на основе ингибирования РААС. Следовательно, применение Лозап Плюс не рекомендуется.

#### Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь

Как и с прочими антигипертензивными препаратами, избыточное снижение артериального давления при таких патологиях приводит к инфаркту миокарда или инсультам.

#### Сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью при наличии или отсутствии нарушения почечной функции существует риск острой артериальной гипотензии и нарушения почечных функций (зачастую – острого). **Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия** Как и с прочими сосудорасширяющими средствами, следует быть особо осторожными при данных патологиях.

#### Этнические различия

Как и прочие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, лозартан и прочие антагонисты ангиотензина II менее эффективны в снижении артериального давления у афроамериканской расы, чем у европеоидной расы, вероятно ввиду большей встречаемости низких уровней ренина у афроамериканской расы с артериальной гипертензией.

#### Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Сообщались случаи гипотензии, обморока, инсульта, гиперкалиемии и изменения почечной функции (включая острую почечную недостаточность) у чувствительных пациентов, особенно при комбинированном приеме лекарственных препаратов, которые влияют на эту систему. Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы путем комбинированного приема блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) с ингибитором ангиотензин-1-превращающего фермента (ИАПФ) или алискиреном не рекомендуется. Противопоказан комбинированный прием препарата с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

#### Применение при беременности

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) при беременности противопоказано. Если прием АРА II является необходимым, пациенткам, которые планируют беременность, следует перейти на лечение альтернативными гипотензивными препаратами с установленным профилем безопасности. В случае диагностики беременности во время лечения АРА II, терапию следует немедленно прекратить и начать альтернативное лечение.

#### Гидрохлоротиазид

##### Гипотензия и водно-солевой дисбаланс

Как и при любой антигипертензивной терапии, у некоторых пациентов может возникать симптоматическая гипотензия. Гидрохлоротиазид может усилить нарушения со стороны водно-солевого баланса, например, симптомы гиповолемии, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомагниемии или гипокалиемии, которые могут развиваться при сопутствующей диарее или рвоте. Каждый пациент, принимающий диуретики, нуждается в регулярном мониторинге концентраций электролитов в сыворотке крови, через соответствующие временные интервалы.

##### Метаболические и эндокринные эффекты

Лечение тиазидами может приводить к снижению толерантности к глюкозе и, следовательно, приводить к необходимости регуляции дозы антидиабетических лекарств, включая инсулин.

Тиазиды могут понижать элиминацию кальция с мочой, тем самым, повышая содержание кальция в сыворотке. Достоверная гиперкальциемия может быть признаком латентного повышения функции паращитовидных желез. Прием тиазидов должен быть прекращен перед проведением тестов на оценку функции паращитовидных желез.

Тиазидные диуретики могут повышать уровни холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

У некоторых пациентов, лечение тиазидами может приводить к внезапной гиперурикемии и/или подагре. Поскольку, лозартан уменьшает урикемию, комбинация гидрохлоротиазид с лозартаном уменьшает гиперурикемию, индуцированную диуретиками.

##### Разное

У пациентов, получающих лечение тиазидами, реакции гиперчувствительности, включая бронхальную астму, могут возникать и при положительном, и при отрицательном аллергическом анамнезе. Известны случаи обострения или возникновения системной красной волчанки после введения тиазидов.

Препарат содержит краситель Ponceau 4R, который

может вызывать аллергическую реакцию.

#### Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат может оказывать небольшое или умеренное влияние на деятельность, требующую повышенного внимания, координации движений и срочных действий, например, при вождении авто- и мотосредств, управлении механизмами, высотных работах и т.д.

## Передозировка

**Симптомы:** гипотензия, тахикардия или брадикардия, гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия, дегидратация, сердечные аритмии.

**Лечение:** симптоматическое и адекватное.

Введение Лозап Плюс должно быть прекращено, и пациент должен находиться под пристальным наблюдением. Возможные терапевтические меры включают стимуляцию рвоты, промывание желудка, если препарат принят недавно, дегидратационную терапию и восстановление электролитного баланса, лечение печеночной комы и гипотензии, применяя рутинные методы.

### Лозартан

Имеются лишь ограниченные данные по передозировке лозартана у человека. Наиболее вероятными проявлениями передозировки являются гипотензия и тахикардия, однако, также может возникнуть брадикардия, вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции. При возникновении симптоматической гипотензии следует начинать адекватную терапию. Лозартан и его активный метаболит не удаляются посредством гемодиализа.

#### Гидрохлоротиазид

Наиболее распространенные субъективные и объективные симптомы были вызваны дефицитом электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратацией, вызванными избыточным диурезом. При введении дигоксина, гипокалиемия может усилить имеющуюся сердечную аритмию. Повышение выведения гидрохлоротиазид посредством диализа не доказано.

## Форма выпуска и упаковка

По 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 и 6 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

## Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

## Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

## Условия отпуска из аптек

По рецепту

## Производитель

Зентива к.с., Прага, Чешская Республика.

## Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Зентива к.с., Прага, Чешская Республика.

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

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

050013 г. Алматы, ул. Фурманова 187 Б

телефон: 8 (727) 244-50-96

факс: 8 (727) 258-26-96

e-mail: quality.info@sanofi.com



Б.Г.Исаева

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

## Остеоартроз: новые возможности в лечении

**Остеоартроз (ОА) – гетерогенная группа заболеваний суставов различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондрального участка кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, периартикулярных мышц. Из всех ревматических заболеваний ОА является самым распространенным, его частота составляет 15–20% в общей популяции. Рентгенологические признаки ОА обнаруживаются значительно чаще, чем клинические, частота и тех и других нарастает с возрастом. Так, в США у 20 млн. взрослых имеется ОА, диагностированный врачами, при этом до 70% населения страны в возрасте старше 65 лет имеют определенные радиологические признаки заболевания.**

Темпы увеличения количества пациентов с ОА в последние годы стремительно растут. Так, анализ динамики общей заболеваемости ОА в Республике Казахстан показывает, что с 2006 года по 2011 год общее увеличение количества пациентов составило 15,8% (34200 человек), а затем за три последующих года стремительно выросло на 94,7% (на 214500 человек), то есть практически в два раза. Это согласуется с мнением ряда исследователей о том, что к 2020 г. распространенность ОА увеличится вдвое. Социальная значимость ОА определяется также резким снижением качества жизни при этом заболевании, **особенно** в старших возрастных группах. Кроме того, ОА является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидности, уступая в этом только ишемической болезни сердца. Экономические затраты на него в странах Запада оцениваются в 1,5% ВВП.

Симптоматика при ОА включает болевой синдром, уменьшение объема движений, минимальную утреннюю скованность менее 30 мин., нестабильность сустава, крепитацию, отек. Наиболее частным и выраженным симптомом при ОА является болевой синдром. Постоянная боль в пораженных суставах, ограничение

способности к передвижению существенно нарушают не только трудовую, но и повседневную деятельность больного. Причиной утраты трудоспособности обычно является ОА крупных суставов – тазобедренного (коксартроз) и коленного (гонартроз). Рентгенологически ОА характеризуется сужением суставной щели, остеофитозом, субхондральным склерозом, образованием кист и неровными костными контурами.

Несмотря на высокую распространенность ОА, изучение этиопатогенеза этого заболевания нельзя считать завершенным. Долгие годы считалось, что ОА является следствием возрастного «изнашивания» хряща. Однако в последние годы ОА рассматривается как гетерогенная группа заболеваний суставов, патоморфологически характеризующихся фокальным разрушением суставного хряща, изменениями в субхондральной кости (включая микропереломы и образование кист) и образованием остеофитов, а также сопутствующим поражением других компонентов сустава (синовиальная оболочка, связки, капсула и периартикулярные мышцы). В основе развития ОА лежит взаимодействие множества факторов, в том числе дегенеративные изменения суставных структур, обусловленные возрастом, генетическая

предрасположенность, чрезмерная механическая нагрузка на суставы, метаболические нарушения, воспаление и т.д. При этом нормальный метаболизм хрящевой ткани изменяется с превалированием катаболических процессов над анаболическими.

ОА является возраст-ассоциированным заболеванием, так как доказана корреляционная зависимость между развитием дегенеративных изменений в тканях опорно-двигательного аппарата и возрастом человека. По данным широкомасштабного исследования, проведенного в России и включившего обследование 41 348 человек, в популяции среди лиц старше 15 лет клинические проявления ОА были выявлены у 6,43%. Примерно 50% пожилых людей испытывают затруднения при ходьбе и подъеме по лестнице, более 15% страдают явным ограничением подвижности, а после 75 лет эта цифра увеличивается до 30%. Чем старше человек, тем больше у него выявляется заболеваний различных органов и систем. ОА относится к заболеваниям с высоким уровнем коморбидности, причем установлено, что пациенты с ОА имеют значительно более высокий риск развития коморбидных состояний, чем пациенты, им не страдающие. Как правило, у больного ОА одновременно имеют

место 5–6 заболеваний. Так, у пациентов с ОА выявлялись преимущественно высокий (6 и более болезней) и средний (5–6 болезней) индекс счета болезней – 31 и 25% соответственно.

В последние годы все чаще появляются мнения различных исследователей о том, что люди, страдающие ОА, имеют не только более высокий риск развития ССЗ, но и более высокий уровень общей смертности по сравнению с популяцией. Повышенная специфическая смертность при ОА главным образом регистрировалась в исследованиях, включающих сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные заболевания. В 1976 г. в США Monson и Hall опубликовали данные исследования по изучению причин смертности у пациентов с ОА, где авторами установлено, что смертность пациентов с ОА в 40% случаев была обусловлена атеросклерозом сосудов сердца (стандартизированный уровень смертности составил 156). Эти данные еще раз подчеркивают огромную социально-экономическую значимость ОА и определяют необходимость ранней диагностики заболевания, внедрения современных технологий лечения и предупреждения прогрессирования болезни.

В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги, пациентам с ОА показано **сочетание** фармакологических и нефармакологических (обучение больного, снижение веса, защита сустава, физические упражнения) методов лечения. Медицинские мероприятия, выполняемые у пациентов с остеоартрозом, включают обучение больных (например, рекомендации по снижению веса), выполнение упражнений, назначение различных **препаратов** и ортопедическое **лечение**, включая эндопротезирование суставов.

Эндопротезирование суставов (ЭПС) является одним из современных хирургических методов лечения, который позволяет существенным образом повлиять на боль и функциональную недостаточность у пациентов с ОА. ЭПС является «последним», радикальным методом в общем ряду лечебных мероприятий, и в обычной клинической практике терапевт или ревматолог, как правило, стараются максимально отдалить проведение ЭПС. Однако успех оперативного

вмешательства зависит не только от квалификации оперирующего врача, методов фиксации и материала имплантата. На «выживаемость» эндопротеза влияют состояние костной ткани, уровень нагрузки на оперированный сустав, исходный уровень деформации конечности, состояние кожных покровов, наличие очагов хронической инфекции, качество проводимой антитромботической терапии, уровень тренированности мышечного аппарата, а также частота падений. Высокая активность человека, избыток веса и тяжелые физические нагрузки приводят к раннему износу эндопротеза. В среднем срок службы установленного протеза составляет 15 лет, а при благоприятных условиях до 20 лет. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов после имплантации протеза составляет более 15-20 лет, но у лиц с высоким риском механических или инфекционных осложнений этот срок меньший.

Следует также заметить, что, несмотря на отработанную методику выполнения, ЭПС может сопровождаться развитием инфекции, легочной эмболии, тромбоза, гемартроза, повреждением нервов, сосудов и другими осложнениями. При этом смертность в период проведения и в пределах 90 дней после операции, по некоторым данным, составляет от 0,17 до 0,46%. Кроме того, стоимость проведения эндопротезирования у пациентов с ОА остается чрезвычайно высокой. Поэтому в настоящее время большой интерес вызывает вопрос о возможности эффективного воздействия на прогрессирование ОА и снижения потребности в проведении ЭПС с помощью новых и традиционных методов лечения.

Комплексное фармакологическое лечение больных ОА включает использование препаратов для купирования болевого синдрома, симптомов реактивного синовита, а также предотвращения дальнейшего прогрессирования дегенеративных процессов в суставном хряще и субхондральной кости. Вместе с тем использование анальгетиков и НПВП решает только одну сторону проблемы – купирование болевого и воспалительного синдромов у больных ОА. Остановить прогрессирование заболевания возможно лишь при использовании пре-

паратов базисного патогенетического действия.

Согласно современным классификациям, средства для лечения остеоартроза подразделяются на симптом-модифицирующие и структурно-модифицирующие – в зависимости от степени их влияния на прогрессирование заболевания. К первым относятся симптоматические препараты немедленного действия, а именно ацетаминофен, опиоидные анальгетики, анальгетические препараты и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также глюкокортикоиды, которые при выраженных признаках воспаления могут вводиться внутрисуставно. Все эти группы препаратов способны быстро уменьшать боль, припухлость, скованность и улучшать функцию суставов. В противоположность им выделяют группу препаратов, модифицирующих структуру болезни, или так называемых хондропротекторов, которые сегодня являются одним из принципиальных назначений больным остеоартрозом. Часто еще их относят к симптоматическим препаратам медленного действия с возможной структурно-модифицирующей активностью (*SYSODOA*). Они, как и НПВП, включены в рекомендации специалистов по лечению ОА. К ним сегодня относят: глюкозамин и хондроитин сульфат, диацерин, препараты гиалуроновой кислоты для внутрисуставных инъекций и экстракты авокадо и сои. Медленно действующие структурно-модифицирующие препараты, применяющиеся в лечении ОА, представляют собой компоненты матрикса хряща, полученные из хряща животных или синтетическим путем. Основными критериями эффективности медленно действующих средств являются уменьшение боли и потребности в применении НПВП, а также улучшение функциональных способностей больного. Наиболее изученными хондропротекторами, применяемыми в лечении ОА, являются хондроитин сульфат и глюкозамин – естественные компоненты хряща.

Протеогликаны являются одним из самых важных компонентов матрикса хряща (макромолекулы, в которых стержневой белок связан с одной или несколькими цепями гликозаминогликанов – ГАГ). Совместно с коллагеновыми волокнами ГАГ обеспечивают

устойчивость хряща к внешним воздействиям. При ОА синтез хондроцитами ГАГ снижается, при этом активация хондроцитов приводит не только к ухудшению синтеза полноценных компонентов матрикса хряща, но и к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ ), циклооксигеназы II типа (ЦОГ-2), оксида азота. Под воздействием IL-1 хондроциты резко усиливают синтез матриксных металлопротеиназ (ММП), коллагеназ, стромелизина, других интерлейкинов (IL-6,8), прекращают синтез протеогликанов и коллагенов хряща. В ответ на стимуляцию IL-1 $\beta$  хондроциты синтезируют ферменты, необходимые для образования оксида азота (NO) (индуцибельную синтазу NO) и простагландинов (ЦОГ-2). Сложная сеть взаимодействий цитокинов, ферментов, свободных радикалов и продуктов распада матрикса приводит к уменьшению содержания протеогликанов в хряще, нарушению архитектоники матрикса, появлению микротрещин и надрывам хряща. Важная роль в деградации хряща отводится матриксным металлопротеиназам (ММП), основными мишенями которых становятся структурные компоненты экстрацеллюлярного матрикса (протеогликаны и коллаген II типа). Кроме того, коллагенолитические ММП влияют и на функциональную активность клеток субхондральной кости, усугубляя остеокластическую резорбцию. Обнаружено значимое увеличение уровня ММП-3 как в синовиальной жидкости, так и в крови пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов. С регуляцией экспрессии множества генов в воспалительном ответе при ОА тесно связано также семейство факторов ядерной транскрипции (NF- $\kappa$ B).

Глюкозамин (ГА) является природным аминомоносахаридом, синтезируется в организме в виде глюкозамин-6-фосфата. В суставе он входит в структуру молекул гликозамингликанов, гепаран сульфата, кератан сульфата и гиалуронана. ГА является важным компонентом клеточной мембраны и поверхности клетки, играет роль в формировании хряща, связок, сухожилий, синовиальной жидкости, кожи, костей, ногтей, сердечных клапанов и кровеносных

сосудов. Известны 3 соли ГА, наиболее распространены глюкозамин сульфат и глюкозамин гидрохлорид. В эксперименте ГА стимулирует продукцию гликозаминогликанов и протеогликанов, ингибирует вызванную ИЛ-1 активность агреканазы в хондроцитах. N-ацетил глюкозамин подавляет ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , индуцированные продукцией оксида азота (NO) в хондроцитах хряща человека вместе с ингибцией mPНК индуцибельной формы синтазы NO и экспрессии протеина. ГА восстанавливает адгезию к фибронектину, снижение которой ассоциируется с фибрилляцией суставного хряща.

Анализ результатов клинических исследований, проведенных с препаратами ГА, показал, что характерными для них являются противовоспалительный эффект, сравнимый с НПВП и позволяющий снизить дозу последних, возможность сочетания с парацетамолом и НПВП, длительное сохранение лечебного эффекта, высокая безопасность и отсутствие серьезных побочных эффектов. При этом они способствуют замедлению прогрессирования ОА (по данным рентгенологических исследований). Механизм лечебного действия ГА при ОА связан с его способностью подавлять катаболические (дегенеративные) и активировать анаболические (восстановительные) процессы в хрящевой ткани, оказывать собственное противовоспалительное и обезболивающее действие.

Следует отметить, что эффективность определенных хондропротекторов показана в многоцентровых рандомизированных исследованиях. Так «...наиболее убедительные результаты в отношении потенциального замедления структурного прогрессирования ОА были получены при использовании глюкозамина сульфата... Особенно важно, что во всех достоверных исследованиях применялся оригинальный кристаллический глюкозамин сульфат (Дона), отпускаемый по рецептам, а не безрецептурные средства или пищевые добавки».

По данным Кокрановского (Cochrane) обзора, оригинальный кристаллический глюкозамин сульфат (КГАС) – первый изученный базисный препарат для лечения ОА, обладающий как симпто-, так и структурно-модифицирующим действием.

При этом клиническая программа включала как короткие, так и проспективные исследования, отвечающие критериям доказательной медицины. Все испытания характеризовались высокой качественной мощностью, для оценки применялась шкала Gotzsche. Эффективность симптоматического действия была доказана более чем в 20 клинических исследованиях, в которых участвовало более 6000 больных ОА. В выводах системных обзоров и нескольких мета-анализов препарат имеет хорошую эффективность и переносимость. Долгосрочное действие КГАС на эволюцию изменений при ОА доказано в двух клинических исследованиях, которые проводились в течение 3-х лет с участием 414 пациентов, глюкозамин сульфат назначался перорально в дозе 1500 мг однократно. Замедление прогрессирования заболевания было статистически значимым уже на первом году терапии. Авторы также описывают достоверное ( $p=0,03$ ) уменьшение процента пациентов, у которых увеличилось количество остеофитов в конце исследования (20% в группе плацебо и 6% в группе с оригинальным КГАС).

Также доказано, что долгосрочный прием предписанного КГАС может задержать изменения структуры сустава, то есть доказана потенциальная польза применения препарата при своевременном лечении ОА. Анализ ширины суставной щели в начале испытания и после трех лет лечения при двух рандомизированных контролируемых испытаниях КГАС в сравнении с плацебо демонстрирует уменьшение сужения суставной щели с помощью КГАС. Так, во втором исследовании такое лечение в течение 3 лет полностью предотвратило сужение сустава (JSN (сужение суставной щели) 0.04 мм; 95% ДИ -0.06 to 0.14), что значительно отличалось от умеренного сужения, наблюдаемого в применении плацебо (-0.19 мм; 95% ДИ -0.29 до -0.09;  $p=0.001$ ). Отсутствие прогрессирования сужения суставной щели (определенной на пороге 0.5 мм) более чем на 90% исключает необходимость хирургической операции по замещению сустава. Согласно данным двух трехлетних рандомизированных контролируемых испытаний, наблюдение за пациентами с коленным ОА после лечения в течение минимум 12 месяцев КГАС подтвердило, что за 5

лет последующего обследования необходимость полного замещения сустава была в два раза больше у пациентов в группе плацебо (14.5%) по сравнению с пациентами, ранее применявшими КГАС (6.3%;  $p=0.024$ ). Также у последних отмечено снижение риска полного замещения сустава на 57% (относительный риск 0.43; 95% ДИ 0.20 до 0.92).

Благоприятные результаты клинических исследований нельзя экстраполировать на препараты безрецептурного отпуска и пищевые добавки, не содержащие оригинальный глюкозамина сульфат, производимый Rottapharm (поскольку известно, что содержание и чистота глюкозамина, а также его эффективность варьируют в широких пределах). Так, при отдельном анализе рандомизированных контролируемых испытаний с использованием лекарственной формы предписываемого КГАС производства Rottapharm было обнаружено, что КГАС превосходит плацебо по облегчению боли (стандартизированная средняя разница (ССР)-1.11; 95% доверительный интервал (ДИ) от-1.66 до-0.57). Превосходство КГАС производства Rottapharm можно объяснить уникальной стабилизированной лекарственной формой глюкозамина, режимом дозировки один раз в день (1500 мг) и высокой биодоступностью, достигающей высокой концентрации глюкозамина в плазме крови по сравнению с другими препаратами. Важно отметить, что КГАС оказывает больше воздействия на боль, чем парацетамол (с величиной эффекта 0.18; 95% ДИ 0.11 до 0.25). Кроме того, величина воздействия КГАС на боль за период лечения от 6 месяцев до 3 лет эквивалентна величине воздействия, достигаемого применением пероральных неселективных или селективных нестероидных противовоспалительных лекарств (циклооксигеназ-2), при 0.29 (95% ДИ 0.22 до 0.35) за более короткий курс лечения.

Исследование фармакоэпидемиологии артроза коленного сустава и артроза тазобедренных суставов (Пегас) показало, что только лечение с применением КГАС показало значительное сокращение использования НПВС на 36% (коэффициент неравенства 0.64; 95% ДИ 0.45 до 0.92). При рассмотрении пациентов, пролеченных с

применением кристаллического глюкозамина сульфата более 4 месяцев, использование НПВС сократилось еще больше, что достигало 50% сокращения (коэффициент неравенства 0.52; 95% ДИ 0.28 до 0.95).

Продолжительное лечение с применением предписываемого КГАС приводит к сокращению приема других сопутствующих лекарств для лечения ОА и к снижению количества консультаций и осмотра врачами, что продемонстрировано в долгосрочном последующем обследовании пациентов с ОА. Было установлено, что общие средние затраты в год для лечения ОА сократились приблизительно наполовину у пациентов, принимающих предписываемый КГАС по сравнению с плацебо (€292 по сравнению с €605;  $p=0.024$ ). Общие затраты на лекарства для лечения ОА, принимаемые в группе плацебо (включая анальгетики и НПВС), были почти в два раза больше, чем в группе КГАС (€204 с плацебо по сравнению с €108 с КГАС); в то время как количество визитов к специалистам, врачам общей практики и среднему медперсоналу и осмотры (радиографии, гастроскопии и обследования, не связанные с остеоартритом) проводились соответственно выше среди группы плацебо по сравнению с пациентами в группе КГАС.

Следовательно, помимо доказанного клинического эффекта предотвращать дальнейшее прогрессирование дегенеративных процессов в суставном хряще и субхондральной кости, фармакоэкономические преимущества использования КГАС у больных ОА включают снижение количества консультаций и осмотра врачами, сокращение приема лекарств (НПВС и других сопутствующих) и общих средних затрат на них в год. И, что является наиболее важным, резко снижается необходимость полного замещения сустава путем эндопротезирования – не только минимизируются возможные операционные риски и осложнения послеоперационного периода, но и принципиально сокращается стоимость затрат на лечение. Показательными являются «сухие» и лаконичные статистические данные – затраты на операцию по замещению коленного сустава в Казахстане суммарно со стоимостью высококачественного эндопротеза,

произведенного в Германии, США и Южной Кореи, составляют в среднем от 800 000 до 1 млн тенге, с использованием российских аналогов – от 350 000 до 525 000 тенге, стоимость полугодового курса лечения препаратом оригинального кристаллического глюкозамина сульфата (Дона) не превышает 60 000 тенге. Разница не просто существенная, но требующая пристального внимания – появляется возможность предупредить прогрессирование болезни у пациентов с ОА и при этом перераспределить использование средств государственного бюджета в пользу выбора более рационального и экономически оправданного длительного курса хондропротекции глюкозамином, который доказал свою эффективность в качественных исследованиях.

Таким образом, остеоартроз представляет собой мультифакторное заболевание, ассоциированное с возрастом, которому присущи высокая полиморбидность, уровень инвалидизации и смертности. У пациентов с ОА особенности терапии и высоких затрат на лечение связаны с такими факторами, как неуклонно прогрессирующий характер заболевания, значительное снижение физической активности, наличие коморбидной патологии (в основном сердечно-сосудистые заболевания) и осложнения, вызванные нерациональной медикаментозной терапией. Необходим выбор индивидуальной тактики лечения пациентов с ОА, которая учитывает соотношение предполагаемой пользы и возможного риска от выбранного метода в пользу максимально безопасной и эффективной терапии и применения препаратов с симптом- и структурно-модифицирующим действием. Длительное применение оригинального кристаллического глюкозамина сульфата обеспечивает выраженный клинический эффект и значительное замедление прогрессирования заболевания, что повышает комплаенс пациентов и их осознанное желание выполнить рекомендации специалиста, положительно влияет на качество жизни пациентов и снижает риск возможного полного замещения пораженных суставов. ■

*Список литературы находится в редакции*

Вероника Хрибар, BScChemTech, MBA, Дарья Милованович Ярх, BScBiol  
КРКА, д.д., Ново-Место, Дунайска цеста 65, 1000 Любляна, Словения

## Роль ингибиторов АПФ КРКА в лечении артериальной гипертензии: 25–летний опыт

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) были впервые введены в клиническую практику для лечения гипертонической болезни более четверти века назад. На сегодняшний день признано, что они не только обладают более широким спектром действия, чем другие антигипертензивные препараты, но также имеют большую доказательную базу, подтверждающую их безопасность и хорошую переносимость. Клинические исследования эналаприла, рамиприла и периндоприла КРКА, а также их комбинаций подтвердили высокую эффективность и хорошую переносимость данных препаратов при лечении артериальной гипертензии в реальной клинической практике. В этой статье мы хотим представить результаты исследований лечения артериальной гипертензии ингибиторами АПФ компании КРКА, которые проводились на протяжении 25 лет. Следует отметить, что данные результаты клинических исследований КРКА подтверждают необходимость оптимизации лечения гипертонической болезни.

### Введение

Во всем мире ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) стали терапией первого выбора при артериальной гипертензии, инфаркте миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности (СН) [1]. Ингибиторы АПФ были впервые введены в клиническую практику для лечения артериальной гипертензии более четверти века назад. Благодаря тому что основная патобиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) стала более ясна, впоследствии были разработаны новые способы применения ингибиторов АПФ. В действительности, благодаря своему воздействию на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и другим локальным эффектам ингибиторы АПФ существенно улучшили прогнозы для пациентов в ходе всего течения ССЗ, включая гипертонию, стабильную ишемическую болезнь сердца (ИБС), ИМ и сердечную недостаточность. Кроме того, они используются для снижения риска развития инсульта и сахарного диабета, а также для предотвращения развития или прогрессирования почечной дисфункции. Благодаря надежности клинических данных рекомендации по лечению и профилактике артериальной гипертензии, выпущенные

профессиональными обществами, в настоящее время рекомендуют использовать ингибиторы АПФ для лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и атеросклероза сосудов, ИМ и сердечной недостаточности. Современные иАПФ отличаются фармакологическим профилем от старых иАПФ, поэтому их применение для лечения артериальной гипертензии, а также улучшения прогноза является более безопасными и простым. Хотя другие препараты, ингибирующие РААС, могут обеспечить некоторые перекрестные фармакологические эффекты и существенные клинические преимущества, иАПФ по-прежнему занимают уникальное место благодаря своим признанным свойствам, которые оправдывают их центральную роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний [2]. В настоящее время, благодаря большой доказательной базе, подтверждающей их безопасность и хорошую переносимость, иАПФ считаются самыми важными препаратами в лечении ССЗ [3].

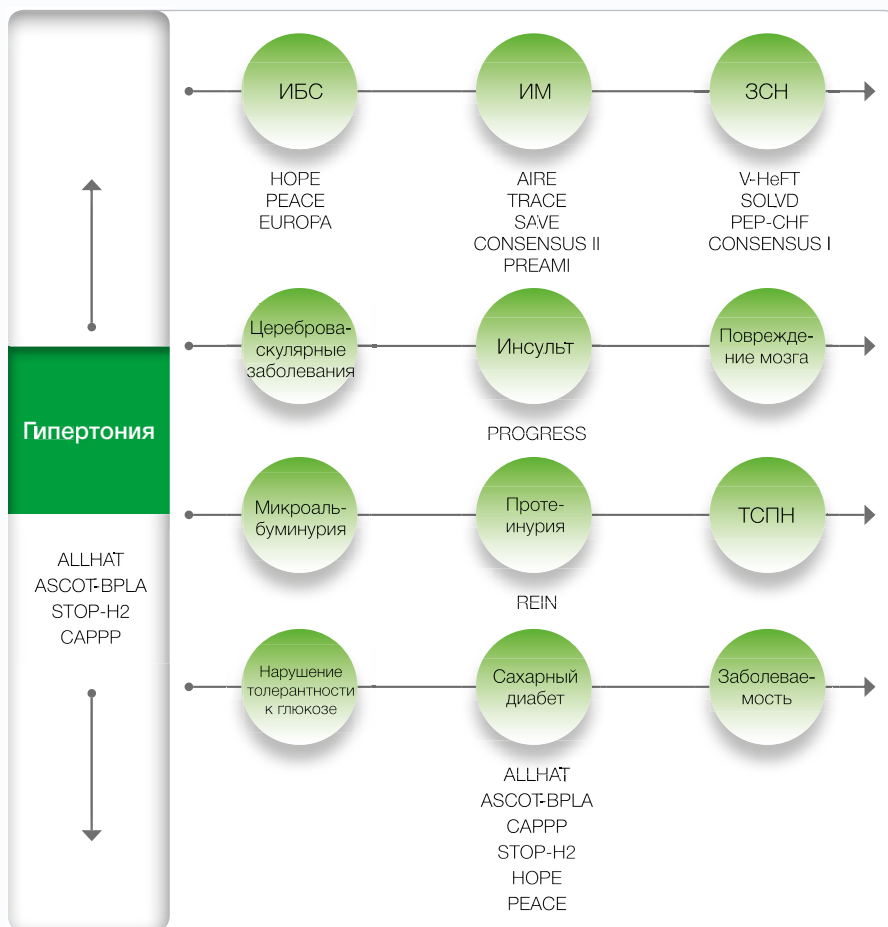
Имея более чем 25-летний опыт производства высококачественных ингибиторов АПФ, КРКА стала одним из ведущих производителей ингибиторов АПФ в Европе [4, 5]. В настоящее время практически один из

десяти пациентов в Европе, получающий антигипертензивную терапию, принимает антигипертензивные препараты компании КРКА [4]. КРКА проводит собственные клинические исследования, а также пострегистрационные исследования безопасности и эффективности в целях контроля эффективности и безопасности своих препаратов в рамках основных направлений, чтобы дать врачам возможность получить собственный опыт использования данных лекарственных средств и подтвердить их эффективность и безопасность в клинической практике. До настоящего времени клинические исследования, в которые было включено более 30 000 пациентов, подтвердили эффективность и безопасность ингибиторов АПФ компании КРКА [6]. В этой обзорной статье мы представим ключевые результаты и выводы, полученные в рамках крупномасштабных исследований, которые проводились для трех ингибиторов АПФ КРКА: эналаприла, рамиприла и периндоприла.

### Более 25 лет клинического опыта применения Энапа

Первым лекарственным препаратом КРКА, действующим на РААС, был эналаприл (Энап), вы-



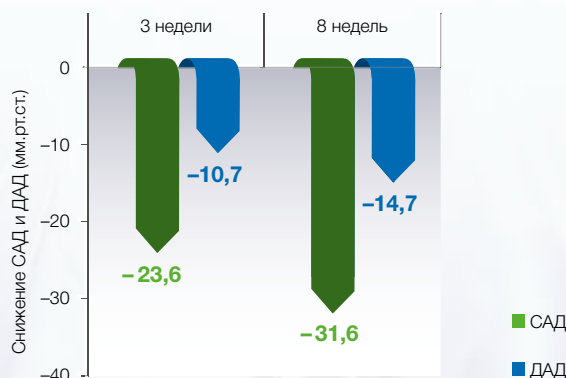


AIRE, Исследование эффективности рамиприла для лечения больных с острым инфарктом миокарда; ALLHAT, антигипертензивное и липидснижающее лечение для предупреждения сердечных приступов; ASCOT-BPLA, Англо-скандинавское исследование снижения сердечно-сосудистых заболеваний; CAPPP, Исследование профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений с помощью каптоприла; ЗСН, застойная сердечная недостаточность; CONSENSUS, Совместное Северо-скандинавское исследование влияния эналаприла на выживаемость; EUROPA, Европейское исследование снижения сердечно-сосудистых заболеваний при применении периндоприла у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца; ТСПН, терминальная стадия почечной недостаточности; HOPE, Оценка возможностей предупреждения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов; IM, инфаркт миокарда; PEACE, Профилактика осложнений с помощью ингибиторов АПФ; PEP-CHF, Периндоприл в лечении пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью; PREAMI, Периндоприл и ремоделирование в лечении пожилых пациентов с острым инфарктом миокарда; PROGRESS, Исследование периндоприла в профилактике повторного инсульта; REIN, Эффективность рамиприла при лечении нефропатии; SAVE, Исследование выживаемости пациентов с гипертрофией левого желудочка; SOLVD, Исследования дисфункции левого желудочка; STOP-H2, Шведское исследование лечения пожилых пациентов с гипертонией; TRACE, Оценочное исследование трандолаприла при лечении сердечно-сосудистых заболеваний; V-HeFT, Сосудорасширяющие средства – Исследование сердечной недостаточности.

**Рисунок 1.** Крупномасштабные клинические исследования эффективности ингибиторов АПФ на различных этапах сердечно-сосудистого континуума [2]

пущенный на рынок в 1988 году. Клиническое применение Энапа на протяжении более 25 лет неуклонно свидетельствовало об эффективности и безопасности препарата в виде монотерапии и в фиксированных комбинациях с гидрохлоротиазидом (ГХТ) в повседневной клинической практике, а также в ходе многочисленных клинических исследований с участием более чем 20 000 пациентов из 25 стран [6].

В 14 проспективных клинических исследованиях приняли участие почти 3000 пациентов с артериальной гипертонией. Наиболее существенное снижение артериального давления отмечалось в течение первой недели терапии. Затем следовало постепенное и постоянное снижение на протяжении остального срока лечения. При отсутствии снижения артериального давления до целевых цифр в результате 2-х недель лечения Энапом 10 мг оно достигалось с помощью комплексной терапии с ГХТ. В целом Энап хорошо переносился



**Рисунок 2.** Снижение САД и ДАД в результате применения комбинации препаратов Энап в ходе исследования GARANT [8]

пациентами, его показатели безопасности соответствовали результатам других исследований.

Тяжелые нежелательные реакции в результате приема Энапа отмечались у небольшого числа пациентов (кашель у 4–10% и кожная сыпь у менее чем 1% пациентов). Досрочно прекратили исследование от 1,7% до 3,6% пациентов [7].

Одним из крупнейших исследований фиксированных комбинаций препарата Энап было исследование

GARANT с участием 3288 пациентов. В начале лечения применялся препарат Энап-НЛ 20 (20 мг эналаприла и 12,5 мг ГХТ). Через 3 недели пациенты, не реагирующие на лечение, перешли на Энап-Н (10 мг эналаприла и 25 мг ГХТ). В случае существенного снижения артериального давления терапия была изменена на Энап-НЛ (10 мг эналаприла и 12,5 мг ГХТ). Через 8 недель лечения систолическое давление (САД) было снижено на  $31,6 \pm 0,3$  мм рт.ст., а диастолическое

давление (ДАД) – на  $14,7 \pm 0,2$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2) [8].

Фиксированные комбинации препарата Энап хорошо переносятся пациентами. Кроме того, лечение Энапом-НЛ 20, Энапом-Н и Энапом-НЛ было метаболически нейтральным и оказало положительный эффект на уровни глюкозы, хо-рестерина, креатинина и калия [8].

Еще одним исследованием фиксированных комбинаций препарата Энап с участием 200 пациентов с гипертонией, подверженных высокому риску, являлось исследование ДОГ-МА. Энап-НЛ 20 (20 мг эналаприла и 12,5 мг ГХТ) оказался более эффективным и безопасным и привел к меньшему количеству нежелательных метаболических реакций не только среди пациентов с низким риском, но также и среди пациентов с высоким риском (пациенты с метаболическим синдромом и больные диабетом) по сравнению с комбинацией других антигипертензивных средств [9].

В пользу Энапа говорят убедительные клинические данные, полученные в результате наших собственных исследований. Однако, его действительная ценность заключается в 25-летнем опыте клинического использования и десятилетиях личного опыта врачей и пациентов всего мира.

#### **Обширная доказательная база в пользу Амприлана у разных групп пациентов**

Рамиприл КРКА (Амприлан<sup>1</sup>) был выпущен десять лет назад в Словении. Сегодня он используется для лечения пациентов более чем в 35 европейских и азиатских странах [10]. Амприлан отличается от других генерических форм рамиприла тем, что его клиническая эффективность была подтверждена в ходе 15 клинических исследований, проведенных в восьми странах с участием почти 9000 пациентов [6].

Как известно, рамиприл обладает надежной доказательной базой, подтверждающей эффективность и хорошую переносимость этого ин-

гибитора АПФ при лечении гипертонической болезни и сопутствующих заболеваний. Такая доказательная база также была собрана для Амприлана. Исследования привели к получению важных результатов и обширной базы данных, которые отсутствуют для других генерических форм рамиприла. Большинство описанных исследований были направлены на подтверждение и дополнение результатов, свидетельствующих об эффективности и безопасности Амприлана в повседневной клинической практике для различных групп пациентов [11–20].

#### **Пациенты с гипертонией легкой и умеренной степени**

Эффективность и безопасность Амприлана для пациентов с гипертонией легкой и умеренной степени в реальных условиях отслеживалась в рамках двух пострегистрационных исследований безопасности и эффективности. В первое исследование было включено 2798 пациентов. Испытуемая популяция состояла из пациентов с недавно выявленной и ранее нелеченой гипертонией, а также пациентов с гипертонией, предыдущее лечение которой было безуспешным. В начале исследования среднее САД составляло  $164 \pm 16,1$ , среднее ДАД –  $96,1 \pm 10,1$  мм рт.ст. Через три месяца лечения Амприланом САД было снижено в среднем до  $137,7 \pm 11$ , ДАД – в среднем до  $83,3 \pm 7,3$  мм рт.ст. Снижение САД в среднем составило 16%, ДАД – 13% [11].

Целевое артериальное давление или снижение САД как минимум на 10 мм рт.ст. и ДАД как минимум на 5 мм рт.ст. было достигнуто у 95% пациентов. Пациенты перенесли лечение Амприланом очень хорошо. Слабовыраженные нежелательные реакции наблюдались у 3,5% пациентов. Большинство нежелательных реакций были кратковременны [11]. Эффективность и безопасность Амприлана и его фиксированных комбинаций с ГХТ также были подтверждены в исследованиях с участием 943 пациентов, страдающих гипертонией. Трехмесячное лечение Амприланом или его фиксированными комбинациями с ГХТ привело к снижению САД и ДАД на 15% и

13% соответственно. В этом исследовании более 87% пациентов достигли целевого артериального давления без проявления нежелательных реакций. Амприлан хорошо переносился пациентами, его показатели безопасности отвечали результатам рандомизированных контролируемых исследований [12].

#### **Пациенты с гипертонией, перенесшие инфаркт миокарда**

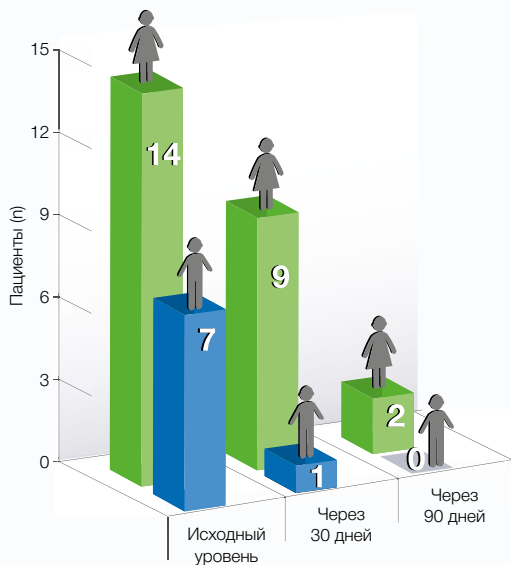
Основной целью исследования, включавшего 60 пациентов с гипертонией, перенесших ИМ, являлась оценка влияния раннего введения Амприлана на частоту сердечных и цереброваскулярных осложнений после ИМ. Через 3 месяца лечения Амприланом отмечалось существенное снижение САД и ДАД – на 13% и 9% соответственно, а также существенное облегчение симптомов КБС. Кроме того, уровень С-реактивного белка снизился на 87,6%, общий уровень холестерина снизился на 8,1%, холестерина ЛПНП – на 7,8%, а уровень холестерина ЛПВП повысился – на 8,4% [13]. Благоприятное влияние лечения Амприланом было еще более существенным в течение длительного 12-месячного срока (исследование KALYPSO II) [14].

#### **Пациенты с гипертонией и ишемической болезнью сердца**

Нефропротективный эффект Амприлана у пациентов с гипертонией с ССЗ оценивался в рамках 90-дневного исследования. Конечная доза, при которой были получены наилучшие результаты, составила 10 мг Амприлана. Через три месяца лечения 86% пациентов достигли целевого уровня артериального давления.

Добавление Амприлана к исходной терапии помогло улучшить почечную функцию: были снижены уровни протеинурии и микроальбуминурии (рис. 3). По окончании лечения 74% пациентов чувствовали себя хорошо или очень хорошо. Амприлан проявил себя как безопасное и эффективное антигипертензивное средство у пациентов с ишемической болезнью сердца и нарушенной функцией почек благодаря эффек-

<sup>1</sup> Препарат реализуется на отдельных рынках под различными торговыми марками (Амприлан, Амприл). Препарат может быть доступен не во всех странах.



**Рисунок 3.** Количество пациентов с протеинурией после добавления Амприлана к исходной терапии [15]

тивному устранению симптомов протеинурии [15].

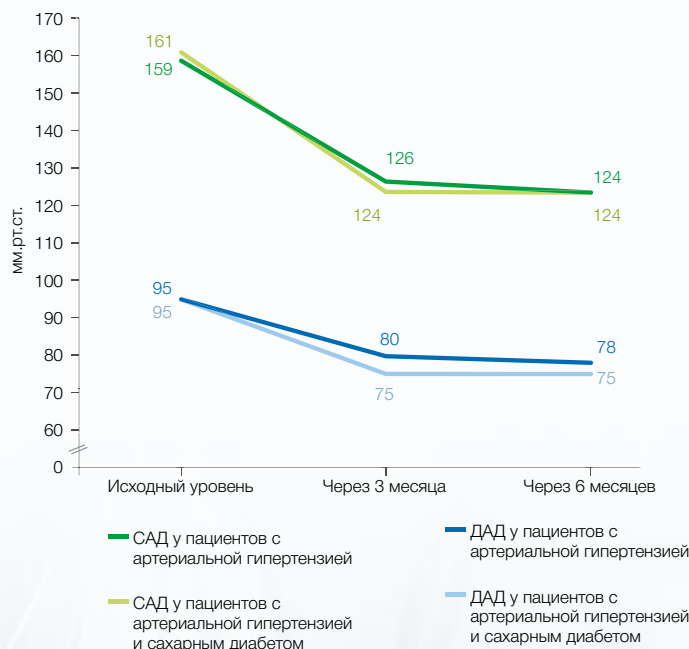
Для того чтобы продемонстрировать недостаточность устранения симптомов ИБС, было проведено еще одно исследование Амприлана с участием 30 пациентов, страдающих гипертонией и ИБС. Это исследование показало, что добавление Амприлана к стандартной терапии у пациентов с гипертонией и ИБС приводит к дополнительным положительным эффектам, таким как усиление противоишемических эффектов (улучшение переносимости физической нагрузки на 34,7%, сокращение приступов стенокардии на 40,5% и необходимости в нитратах на 50,9%), улучшение функции эндотелия, снижение желудочковой эктопической активности (у 83% пациентов) и наджелудочковые аритмии [16].

#### Пациенты с сахарным диабетом или метаболическим синдромом

Гемодинамические и метаболические расстройства вызывают повреждения эндотелия сосудов. Поэтому было изучено влияние Амприлана на улучшение параметров эластичности стенок артерий путем снижения артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Артериальное давление в начале исследования в среднем составляло 148/85 мм рт.ст. Амприлан способствовал эффективному снижению артериального давления до целевых уровней (САД – до 129,7 мм рт.ст., ДАД – до 74,9 мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ )) и оказывал дополнительное положительное влияние на функцию эндотелия (рис. 4). Помимо высокой эффективности Амприлана, исследование показало



**Рисунок 4.** Повышение эластичности кровяных сосудов (более низкий индекс аугментации означает повышение эластичности сосудов и улучшение функции эндотелия) в ходе лечения Амприланом [17]



**Рисунок 5.** Снижение среднего САД и ДАД у разных типов пациентов, принимающих Амприлан в комбинации с Теноксом [18]

хорошую переносимость препарата, о чем свидетельствовала низкая частота нежелательных реакций [17].

Результаты исследования комбинации Амприлана и амлодипина (Тенокс<sup>2</sup>) показывают, что данная комбинация обладает значительным антигипертензивным эффектом как у пациентов с гипертонией, так и у пациентов с гипертонией и диабетом (рис. 5). Кроме того, она способствует улучшению функции эндотелия и почек и снижает активность симпатико-адреналовой систе-

мы. Результаты свидетельствуют о снижении толщины комплекса интима-медиа сонной артерии в обеих группах пациентов [18].

Влияние комплексного лечения Амприланом и Теноксом на сосудорасширяющую функцию эндотелия, метаболический профиль и гипертонию также изучалось у женщин с гипертонией и метаболическим синдромом в постклимактерическом периоде. Амприлан в комбинации с Теноксом приводил к эффективно-му снижению артериального давления (в среднем снижение САД на 25,8%, ДАД – на 20,9%) и был связан с положительным мета-

<sup>2</sup> Препарат может быть доступен не во всех странах.

болическим (снижение общего холестерина на 8,2%, холестерина ЛПНП на 8,6%, триглицеридов на 8,3%) и ангиопротекторным (восстановление сосудорасширяющей функции эндотелия и увеличение продукции метаболитов NO на 29,5%) эффектом у пациентов с метаболическим синдромом [19].

#### Пациенты с высоким риском развития ССЗ

В ходе исследования RIMS было проанализировано влияние Амприлана при лечении пациентов с высоким риском (гипертония в сочетании со стабильной стенокардией, метаболическим синдромом и выраженной диастолической дисфункцией миокарда, подтвержденной тканевой доплер-эхокардиографией). Целевые цифры артериального давления были достигнуты у всех пациентов. Кроме того, наблюдалось заметное улучшение диастолической функции, функции предсердий и эндотелия, а также отмечалось снижение гипертрофии миокарда левого желудочка. У пациентов, принимавших Амприлан, также улучшилась функциональная деятельность, общее состояние здоровья и повысилась социальная активность [20].

В ходе рассмотренных исследований были получены важные результаты и обширная база данных по применению Амприлана у разных групп пациентов с общим состоянием – гипертонией.

#### Обширный клинический опыт применения периндоприла КРКА и его комбинаций

Периндоприл, открытый в начале 1980-х годов, является одним из наиболее изученных ингибиторов АПФ как в доклинических, так и в клинических условиях. Хотя изначально он был разработан для лечения гипертонии, в процессе ряда исследований заболеваемости и смертности было выявлено, что периндоприл оказывает действие у пациентов с различными сердечно-сосудистыми состояниями, начиная с гипертонии, которая является существенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, и заканчивая ко-



Рисунок 6. Сердечно-сосудистый континуум [21]

нечными стадиями ССЗ (рис. 6) [21]. Благодаря широкому спектру показаний на всех этапах сердечно-сосудистого континуума периндоприл приобрел чрезвычайную популярность во всем мире [3]. Периндоприл (Перинева<sup>3</sup>), выпущенный компанией КРКА в 2005 году, стал первой генерической формой периндоприла на европейских рынках [22]. Через два года появился комбинированный препарат периндоприл/индапамид КРКА (Ко-Перинева<sup>4</sup>) [23]. В 2011 году КРКА выпустила один из наиболее предпочитаемых комбинированных препаратов при лечении гипертонии – фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин (Дальнева<sup>5</sup>) – снова-таки, первый и в то время единственный генерический комбинированный препарат периндоприла/амлодипина в Европе [24]. Самым последним из комбинированных препаратов

КРКА является тройная комбинация лекарственных средств, в состав которой входит периндоприл, индапамид и амлодипин (Ко-Дальнева<sup>6</sup>). Ко-Дальнева содержит комбинацию трех лекарственных средств, принадлежащих предпочтительным классам антигипертензивных препаратов (ингибитор АПФ, диуретик и блокатор кальциевых каналов) в одной таблетке, предлагая универсальное и упрощенное лечение гипертонии. КРКА является первой фармацевтической компанией в мире, предложившей эту тройную комбинацию врачам и пациентам [25–27]. Повседневная клиническая практика, а также эффективность и безопасность, продемонстрированные в рамках клинических исследований, привели к тому, что периндоприл КРКА и фиксированные комбинации с ним стали наиболее часто назначаемыми генерическими периндоприлами в Европе [4, 28–32].

Первым исследованием периндоприла КРКА являлось исследование эффективности и безопасности Перинева при лечении артериальной гипертензии в легкой и умеренной степени. Исследование включало 2664 пациентов, средний возраст

<sup>3</sup> Препарат реализуется на отдельных рынках под различными торговыми марками (Перинева, Пренесса). Препарат может быть доступен не во всех странах.

<sup>4</sup> Препарат реализуется на отдельных рынках под различными торговыми марками (Ко-Перинева, Ко-Пренесса). Препарат может быть доступен не во всех странах.

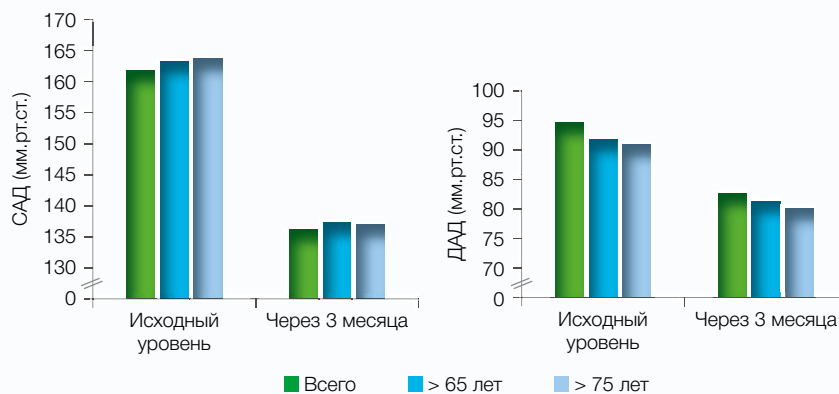
<sup>5</sup> Препарат реализуется на отдельных рынках под различными торговыми марками (Дальнева, Амлесса). Препарат может быть доступен не во всех странах.

<sup>6</sup> Препарат может быть доступен не во всех странах.

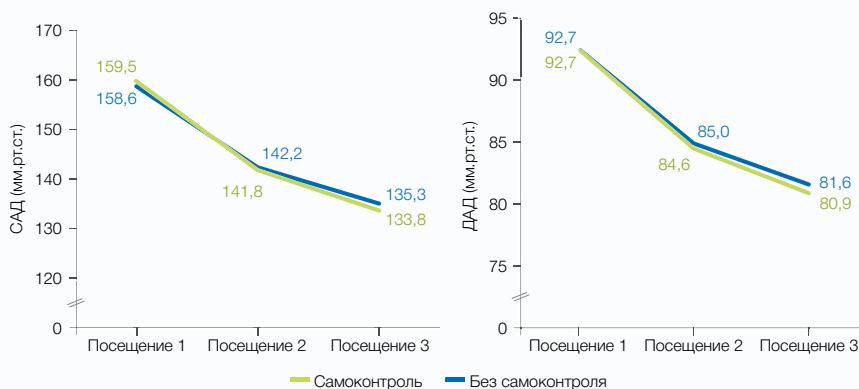
которых составлял  $61,5 \pm 12,7$  лет. Статистически значимое снижение САД и ДАД наблюдалось после трех месяцев лечения. В среднем САД снизилось на 26 мм рт.ст. (15,4%), ДАД – на 12 мм рт.ст. (12,2%). Статистически значимое снижение также наблюдалось в популяции пожилых пациентов (рис. 7). Эти результаты являлись доказательством того, что антигипертензивная терапия Периневой также является эффективной для пациентов 75 лет и старше. У 90% пациентов общая клиническая эффективность Периневы была оценена как отличная, очень хорошая или хорошая. Перинева хорошо переносилась пациентами вне зависимости от возраста, т.к. в ходе исследования были отмечены только слабо выраженные и преходящие реакции [28].

В ходе второго исследования оценивалась эффективность и безопасность не только Периневы, но и фиксированной комбинации препарата Ко-Перинева, в состав которого входят периндоприл и индапамид КРКА, при лечении артериальной гипертензии легкой и умеренной степени. В исследовании принимали участие 4574 пациента. Средний возраст пациентов составлял  $62 \pm 12,3$  лет. Статистически значимое снижение САД и ДАД наблюдалось после четырех месяцев лечения. Среднее снижение САД составило 22,8 мм рт.ст. (с 157,5 до 134,7 мм рт.ст.; среднее относительное снижение – 14,7%), среднее снижение ДАД – 10,4 мм рт.ст. (с 91,8 до 81,4 мм рт.ст.; среднее относительное снижение – 11,3%) [29].

В конце исследования у 78% пациентов артериальное давление составляло  $\leq 140/90$  мм рт.ст., нежелательные реакции не наблюдались. Наиболее часто применяемыми дозами были Перинева 4 мг и Ко-Перинева 4 мг/1,25 мг, т.е. для большинства пациентов дозировка была достаточной до конца исследования (спустя 4 месяца лечения). Лечение Периневой и Ко-Периневой отличалось высоким уровнем соблюдения режима лечения, поскольку 72,5% пациентов полностью соблюдали лечебный протокол и принимали все



**Рисунок 7.** Снижение САД и ДАД в различных подгруппах пациентов [28]



**Рисунок 8.** Снижение САД и ДАД у пациентов, которые самостоятельно следили за показаниями артериального давления, по сравнению с пациентами, у которых отсутствовал самостоятельный контроль за показателями артериального давления [29]

предписанные дозы. Только 17,5% пациентов забыли принять лекарство один раз и 9,6% – два раза. Это также может быть обусловлено хорошей переносимостью данного лекарственного средства, т.к. у 97% пациентов не отмечалось нежелательных реакций [29].

Примечательно, что во время последующего наблюдения приблизительно половина пациентов регулярно самостоятельно следили за артериальным давлением и фиксировали показания. У этих пациентов наблюдалась статистически значимая разница ( $p < 0,0001$ ) снижения артериального давления по сравнению с группой пациентов, среди которых отсутствовал самостоятельный контроль за показателями артериального давления (рис. 8). На основании этих результатов можно сделать вывод, что самоконтроль артериального давления со стороны пациентов также способствует высоким показателям контроля артериального давления [29].

Перинева также была включена в одно из крупнейших неинтервенционных клинических исследований сердечно-сосудистых препаратов КРКА. Исследование ATRACTIV являлось моделью широко известного исследования ASCOT, крупнейшего европейского исследования по лечению гипертензии [33]. Исследование ATRACTIV, в рамках которого изучалась эффективность комплексного современного подхода к снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в рамках первичной медицинской помощи, проводилось в Чешской Республике более чем у 4400 пациентов [30, 31].

Усовершенствованная тактика лечения артериальной гипертензии в рамках исследования ATRACTIV сопровождалась существенным снижением среднего показателя САД на 20,0 мм рт.ст. (с 152,5 до 132,5 мм рт.ст.; относительное снижение – 13,1%) и снижением среднего пока-

зателя ДАД на 10,3 мм рт.ст. (с 90,5 до 80,2 мм рт.ст.; относительное снижение – 11,4% (рис. 9) [30, 31]. Важность контроля артериального давления для долгосрочного здоровья сердечно-сосудистой системы совершенно очевидна [34]. В ходе исследования ASCOT-BPLA 5-летнее лечение амлодипином и периндоприлом привело к статистически значимому существенному снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, инсультов, общих сердечно-сосудистых заболеваний и событий, сердечной недостаточности, общего числа коронарных заболеваний и общей смертности по сравнению с лечением ателолом и бендрофлуметазидом. Таким образом, ожидается, что в долгосрочном периоде пациенты, принимавшие периндоприл и амлодипин, получают положительный эффект в снижении сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, связанной со снижением артериального давления, а также от специфического воздействия периндоприла и амлодипина на состояние сердечно-сосудистой системы [35].

Первоначальный клинический опыт также был недавно получен в результате применения фиксированной комбинации периндоприла/амлодипина Дальнева от КРКА. Целью четырехмесячного неинтервенционного клинического исследования являлась оценка эффективности и безопасности данного препарата в реальной клинической практике. В общей сложности в исследование было включено 2880 пациентов. Средний возраст пациентов составлял  $63,9 \pm 11,8$  лет. 12% пациентов ранее не получали антигипертензивную терапию, а 88% пациентов на данный момент уже принимали те или иные антигипертензивные препараты. Наиболее часто назначаемой дозой в начале исследования была Дальнева – 4 мг периндоприла/5 мг амлодипина [32].

Почти половина пациентов достигли целевого уровня артериального давления через один месяц лечения. Через четыре месяца целевого уровня артериального давления достигли 70% пациентов, 21% не достигли целевого уровня арте-

риального давления, данные отсутствовали по 9% пациентов. В конце исследования наиболее часто назначаемой дозой все также была Дальнева – 4 мг периндоприла/5 мг амлодипина. Эти данные говорят о надлежащем соблюдении режима лечения в ходе исследования, а также об отсутствии большей необходимости в корректировке дозировки для достижения целевого уровня артериального давления. Показатели и САД, и ДАД статистически значимо снизились. САД в среднем снизилось на 27,9 мм рт.ст. (с 163,9 до 136 мм рт.ст.; относительное изменение – 17%),

ДАД – в среднем на 12,2 мм рт.ст. (с 93,4 до 81,2 мм рт.ст.; относительное изменение – 13,1%). Дальнева помогла снизить артериальное давление до целевых уровней у большинства пациентов за 4 месяца (рис. 10). Профиль безопасности лечения в течение 4 месяцев также был очень хорошим, поскольку 91% пациентов не имели нежелательных реакций [32].

Статистически значимое снижение артериального давления также наблюдалось в группе пациентов (1154 пациента), ранее принимавших периндоприл или амлодипин. Более половины этих пациентов

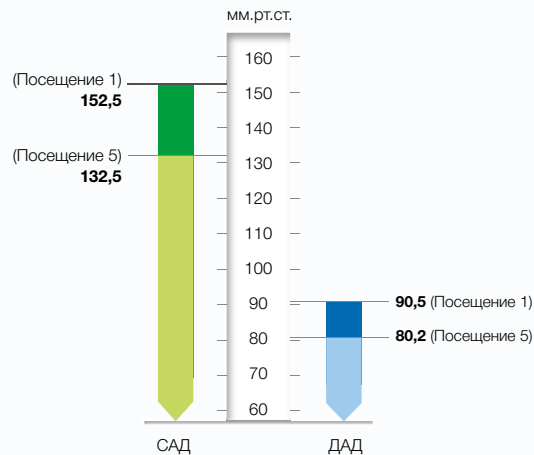


Рисунок 9. САД и ДАД при первом и пятом посещении в рамках исследования ATRACTIV [30, 31]

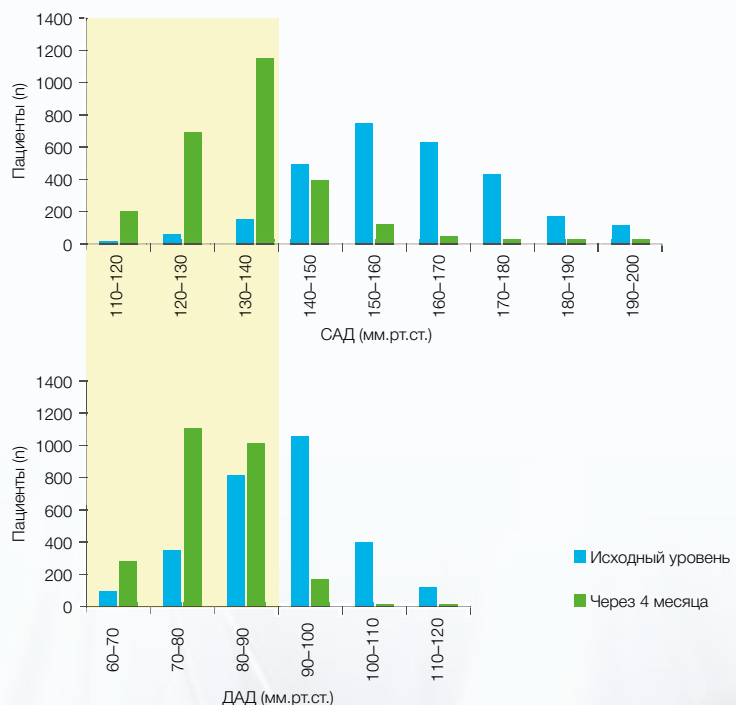


Рисунок 10. Показатели артериального давления в течение 4 месяцев лечения Дальневой [32]

достигли целевого артериального давления уже через один месяц после начала лечения Дальневой. Через четыре месяца 71% пациентов достигли целевого уровня артериального давления, 21% не достигли целевого уровня артериального давления, данные отсутствовали для 8% пациентов. Показатели и САД, и ДАД существенно снизились. САД в среднем снизилось на 25,9 мм рт.ст. (с 161,7 до 135,8 мм рт.ст.; относительное изменение – 16%), ДАД – в среднем на 11,3 мм рт.ст. (с 92,1 до 80,8 мм рт.ст.; относительное изменение – 12,3%) [32]. У 80% пациентов общая клиническая эффективность Дальневой была оценена как отличная, очень хорошая или хорошая [32]. Эти результаты подтверждают основное преимущество данной комбинации, а именно, превосходящий

антигипертензивный эффект и хороший профиль переносимости также у пациентов, не достигших целевого значения артериального давления с помощью монотерапии.

Результаты всех этих исследований однозначно свидетельствуют о том, что Перинева, Ко-Перинева и Дальнева являются эффективными и безопасными антигипертензивными препаратами. Поскольку несоответствующее лечение является одной из наиболее важных причин недостаточного контроля артериального давления, высокоэффективный и безопасный периндоприл КРКА и его наличие в различных дозировках и комбинациях могут способствовать лечению артериальной гипертензии и лучшему соблюдению пациентами антигипертензивной терапии.

## Заключение

Исследования КРКА, проводимые в отношении Энапа, Амприлана, Периневы, Ко-Периневы и Дальневой подтвердили результаты многих предыдущих исследований в клинической практике. Клинические исследования эналаприла, рамиприла и периндоприла от компании КРКА, а также их комбинаций подтвердили высокую эффективность и хорошую переносимость данных препаратов при лечении артериальной гипертензии в реальной клинической практике. Результаты этих исследований свидетельствуют о важной роли ингибиторов АПФ от КРКА в лечении гипертонической болезни на протяжении более чем 25 лет, а также подтверждают необходимость оптимизации тактики лечения гипертонии. ■

## Список литературы

1. LeBlanc J.M., Dasta J.F., Pruchnicki M.C. et al. Impact of disease states on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 968–80.
2. Borer J.S. Angiotensin-converting enzyme inhibition: A landmark advance in treatment for cardiovascular disease. *Eur Heart J Suppl.* 2007; 9: E2–E9.
3. Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3: 15–29.
4. CEGEDIM, ePharma market, IMS, Intellix, Medicube, PharmStandart, PharmaZoom 2013.
5. Enap (enalapril, 10 mg) Marketing Authorisation No: 231/1, 1988, Enap (enalapril, 20 mg) Marketing Authorisation No: 233/1, 1988, Yugoslavia.
6. Data on file. КРКА, d.d., Novo mesto, Slovenia. 2013.
7. Žagar B. Klinične izkušnje z Enapom, Enapom-H in Enapom-HL v zdravljenju arterijske hipertenzije in srčnega popuščanja. *KPKA Med Farm* 2001; 22 (32): 49–61.
8. Shalnova S.A., Deev A.D. et al. Fixed-dose combinations of enalapril and hydrochlorothiazide: effects on arterial hypertension treatment. GARANT Study, Part II. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2007; 6 (8), 26–31.
9. Nedogoda S.V., Chalyabi T.A., Brel U.A. et al. Fixed-dose combination of enalapril maleate and hydrochlorothiazide: potential in achieving target blood pressure among hypertensive patients. DOGMA study. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2008; 7 (6): 18–24.
10. National drug register of each of 35 countries.
11. Barbič-Žagar B., Vozelj S. Ramipril – an effective drug for the treatment of arterial hypertension, *Kardio List* 2008; 3 (4–5): 39–40.
12. Barbič-Žagar B., Vozelj S., Golob J. Ramipril and ramipril fixed-dose combinations with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertensive patients, *Kardio List*, 2010; 5 (7): 100–3.
13. Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Investigation of converting enzyme inhibitors in patients, survivors of myocardial infarction. *Kardiologija (Кардиология)*, 2008; 48 (7): 14–7.
14. Vertkin A.L., Skotnikov A.S. The role of ACEi in the treatment of acute myocardial infarction and during post infarction period. *RMJ, Kardiologija (PMЖ Кардиология)*, 2009; 17 (19): 1–6.
15. Majanska S.D., Kukumadzan N.V., Majer S.V. Comparative evaluation of nephroprotective effect of ramipril in men and women with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Problems in women's health* 2008; 2 (3): 68–73.
16. Malchikova S.V., Tarlovskaya Y.I., Sheshukova S.D. Pleiotropic potential of Amprilan in systemic hypertension in combination with ischemic heart disease. *Rossiyskie medicinskie vesti (Российские Медицинские Вести)* 2010; 15 (1): 27–32.
17. Vikulova O.K., Yarek-Martynova I.R., Trubitsina N.P. et al. Improvement of the parameters of the elasticity of the arterial wall by correction of arterial pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Kardiologija (Кардиология)* 2008; 48 (11): 47–52.
18. Tkacheva O.N., Barabashkina A.V., Novikova I.M. et al. The study of the effects of the combination of Amprilan and Tenox in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Kardiologija* 2009; 5: 40–47.
19. Ishmanova A.P., Zakhirova A.N., Karamova I.M. et al. The influence of the therapy with Amprilan (ramipril) and Tenox (amlodipine) on vasodilatory endothelial function, metabolic profile and arterial hypertension and metabolic syndrome in post-menopausal period. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2010; 9 (1): 58–63.
20. Drapkina O.M., Ashikhmin Y.I., Ivashkin V.T. Complexities of clinical diagnostics and treatment of diastolic chronic heart failure in patients with systemic hypertension. *Rossiyskie Medicinskie Vesti* 2009; Vol 9 (2): 14–28.

Полный список литературы находится в редакции  
Впервые опубликовано в журнале «КРКА в медицине и фармации», 26 (38), 2014 г., стр. 4–16.

# Пренесса®

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства Здравоохранения Республики Казахстан  
от 16.01.2015 г. №29

## Торговое название

Пренесса®

## Международное непатентованное название

Периндоприл

## Лекарственная форма

Таблетки 4 мг, 8 мг

### Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – периндоприла эрбумина 4 мг или 8 мг, вспомогательные вещества: кальция хлорид гексагидрат, лактозы моногидрат, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат

### Описание

Таблетки овальной формы белого или почти белого цвета, слегка двояковыпуклые, с риской на одной стороне и фаской (для дозировки 4 мг).

Таблетки круглой формы белого или почти белого цвета, слегка двояковыпуклые, с риской на одной стороне и фаской (для дозировки 8 мг).

### Фармакотерапевтическая группа

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Периндоприл

Код АТХ C09AA04

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается, и максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1 часа. Биодоступность составляет от 65 до 70%.

Около 20% принятого периндоприла превращается в периндоприлат-активный метаболит. Кроме активного метаболита, идентифицировано еще 5 неактивных метаболитов препарата. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) периндоприла составляет 1 час. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) периндоприлата в плазме крови достигается в течение 3–4 часов.

Одновременный прием пищи замедляет преобразование периндоприла в периндоприлат, и, следовательно, снижается биодоступность, поэтому периндоприл следует принимать внутрь, однократно в сутки, перед завтраком.

Объем распределения составляет приблизительно 0,2 л/кг для несвязанного периндоприлата. Связывание с белками незначительное (связывание периндоприлата с ангиотензинпревращающими ферментами составляет менее 30%), но это зависит от концентрации.

Периндоприлат выводится с мочой и  $T_{1/2}$  несвязанной фракции составляет приблизительно 3–5 часов. Распад периндоприлата,

связанного с АПФ, приводит к увеличению эффективного  $T_{1/2}$  до 25 ч. При многократном введении препарата стабилизация фармакокинетических параметров достигается на протяжении 4 дней. После многократного приема не происходило накопления периндоприла.

У пациентов пожилого возраста и у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью уменьшается выведение периндоприлата. При нарушенной функции почек рекомендуется изменять дозу в зависимости от выраженности нарушения (уровень клиренса креатинина).

Периндоприлат выводится из кровообращения путем диализа, его клиренс составляет 70 мл/мин.

При циррозе печени изменяется кинетика периндоприла, при этом печеночный клиренс начальной молекулы снижается в 2 раза, тем не менее количество образованного периндоприлата не изменяется, и поэтому при этом заболевании дозу препарата можно не изменять.

#### Фармакодинамика

Пренесса® является ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Превращающий фермент – киназа, является оксепептидазой, который способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II и разрушает вазодилатор брадикинин до неактивного гектапептида. Ингибирование АПФ приводит к снижению образования ангиотензина II в плазме, что сопровождается повышением активности ренина в плазме крови (вследствие ингибирования отрицательной обратной связи) и снижением секреции альдостерона. Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы (при этом активируется система простагландинов). Возможно, именно этот механизм способствует действию ингибитора АПФ, снижающего артериальное давление и частично содействует появлению некоторых побочных эффектов (например, кашель).

Периндоприл действует посредством своего активного метаболита периндоприлата.

#### Артериальная гипертензия

Пренесса® эффективна при любой стадии артериальной гипертензии: легкой, умеренной, тяжелой; при снижении систолического и диастолического артериального давления (в положении «лежа» и «стоя»). Пренесса® уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов, что приводит к системному снижению артериального давления. При этом периферический кровоток ускоряется, однако частота сердечных сокращений (ЧСС) не возрастает.

Почечный кровоток увеличивается, но скорость клубочковой фильтрации не изменяется. После приема однократной дозы, максимальное антигипертензивное действие достигается через 4–6 часов и продолжается, как минимум, 24 часа; остаточный эф-

фект составляет 87–100% от максимального эффекта. Снижение артериального давления происходит быстро. У пациентов с хорошей ответной реакцией на лечение, нормализация достигается в течение месяца и сохраняется без возникновения тахифилаксии. Прерывание лечения не сопровождается синдромом отмены.

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Периндоприл обладает сосудорасширяющим действием, улучшает эластичность крупных артерий и снижает соотношение среда/просвет мелких артерий. Дополнительная терапия с тиазидными диуретиками усиливает эффект. Комбинирование ингибитора АПФ и тиазидных диуретиков также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

#### Сердечная недостаточность

Пренесса® уменьшает работу сердца путем уменьшения пред- и постнагрузки.

У пациентов с сердечной недостаточностью Пренесса® снижает давление наполнения в правом и левом желудочках, снижает общее периферическое сопротивление сосудов, повышает сердечный индекс и сердечный выброс.

#### Пациенты с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе (инсульт или транзиторные ишемические эпизоды в последние 5 лет) Пренесса® способствует снижению риска возникновения повторного инсульта (как ишемической, так и геморрагической природы) на 28%. Также установлено, что периндоприл, в целом, снижает риск развития: фатальных или приводящих к инвалидности инсультов, (на 33%), сердечно-сосудистых осложнений, таких как смертельный исход, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт (на 26%), деменции, связанной с инсультом (на 34%), серьезных ухудшений когнитивных функций (на 45%), основных коронарных событий, в том числе нефатального инфаркта миокарда и смертности от ишемической болезни сердца (на 26%).

Эти терапевтические преимущества наблюдались как у пациентов с артериальной гипертензией, так и у пациентов с нормальным артериальным давлением, независимо от возраста, пола, наличия или отсутствия диабета и типа инсульта. Установлено, что активная терапия в течение 5 лет позволяет избежать развития одного инсульта на 23 пациента и одного значительного сердечно-сосудистого осложнения на 18 пациентов.

#### Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца

У пациентов с признаками ишемической болезни сердца без клинических признаков сердечной недостаточности, получавших периндоприл в дозе 8 мг 1 раз в сутки, дополнительно к обычной терапии (включая ингибиторы тромболитов, гиполипидемические препараты и бета-блокаторы), наблю-



далось значительное абсолютное снижение первичной конечной точки на 1,9% (снижение относительного риска развития на 20%, 95% ДИ [9,4; 28,6] –  $p < 0,001$ ), у пациентов с инфарктом миокарда и/или реваскуляризацией в анамнезе, абсолютное снижение на 2,2%, (снижение относительного риска на 22,4% (95% ДИ [12,0; 31,6] –  $p < 0,001$ ) по сравнению с плацебо.

## Показания к применению

**Артериальная гипертензия:**

– лечение артериальной гипертензии

**Сердечная недостаточность:**

– лечение симптоматической сердечной недостаточности

**Стабильная ишемическая болезнь сердца:**

– снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и/или реваскуляризацией.

**Профилактика повторного инсульта** (в составе комплексной терапии с индапамидом) у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе инсультом или транзиторной церебральной ишемической атакой

## Способ применения и дозы

Таблетки Пренесса® следует принимать до еды, 1 раз в сутки, утром.

Дозу подбирают индивидуально для каждого пациента, в зависимости от состояния пациента и уровня артериального давления.

**Артериальная гипертензия**

Пренессу® можно применять в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг в сутки, утром.

У пациентов с активной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (в частности, с реноваскулярной гипертензией, с уменьшениями объема межклеточной жидкости и/или соли, с сердечной недостаточностью или тяжелой гипертензией) могут испытывать чрезмерное снижение артериального давления после первой дозы. Для таких пациентов рекомендуемая начальная доза Пренессу® составляет 2 мг и начало лечения следует проводить под наблюдением врача.

Через 1 месяц лечения доза может быть увеличена до 8 мг в сутки.

В начале лечения Пренессой®, особенно у пациентов, получающие диуретики, может развиться симптоматическая артериальная гипотензия, поэтому препарат следует назначать с осторожностью таким пациентам, так как у них могут наблюдаться уменьшения объема межклеточной жидкости и/или соли; по возможности следует отменить прием диуретиков за 2–3 дня до начала терапии периндоприлом.

Пациентам с гипертензией, которым нельзя отменять терапию диуретиками, лечение периндоприлом следует начинать с дозы 2 мг. Следует контролировать функцию почек и уровень калия в плазме крови. Последующие дозы периндоприла следует корректировать в зависимости от ответной реакции артериального давления пациента. При необходимости, терапия диуретиками может быть возобновлена.

Лечение пожилых пациентов следует начинать с дозы 2 мг, которая постепенно может быть увеличена до 4 мг, и при необходимости, по истечению месяца до 8 мг в зависимости от функции почек (см. таблицу ниже).

**Симптоматическая сердечная недостаточ-**

**ность**

Периндоприл, комбинированный с некалийсберегающими диуретиками и/или дигоксидом и/или бета-блокатором, рекомендуется применять под тщательным медицинским наблюдением с рекомендуемой начальной дозой 2 мг, принимаемой по утрам. При хорошей переносимости дозу можно увеличить на 2 мг с интервалом не менее 2-х недель до 4 мг один раз в сутки. Коррекция дозы должна основываться на клинической реакции каждого пациента. При тяжелой форме сердечной недостаточности и у пациентов с повышенным риском (пациенты с нарушенной функцией почек и тенденцией к электролитным нарушениям, пациенты, получающих одновременное лечение диуретиками и/или вазодилатирующими препаратами), лечение следует начинать под тщательным контролем.

Пациентам с повышенным риском развития симптоматической гипотензии, (пациентам с дефицитом соли, с гипонатриемией или без, пациентам с гиповолемией или пациентам, получавшим энергичную терапию диуретиками), до начала лечения периндоприлом необходимо скорректировать эти условия, по возможности, до начала лечения периндоприлом. Как до, так и во время лечения периндоприлом, следует тщательно контролировать уровень артериального давления, функцию почек и уровень калия в плазме крови.

**Стабильная ишемическая болезнь сердца**

Периндоприл следует назначать в дозе 4 мг один раз в сутки в течение двух недель, затем увеличить до 8 мг однократно в сутки, в зависимости от функции почек, и при условии, что доза 4 мг хорошо переносится пациентом.

Пациентам пожилого возраста препарат следует назначать в дозе 2 мг один раз в сутки в течение первой недели, затем 4 мг однократно в сутки на следующей неделе перед увеличением дозы до 8 мг один раз в сутки, в зависимости от функции почек (см. таблицу ниже). Дозу следует увеличивать только при хорошей переносимости предыдущих более низких доз препарата.

**Профилактика повторного инсульта**

Начальная доза периндоприла у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе составляет 2 мг в сутки. После двух недель, дозу необходимо увеличить до 4 мг в сутки и применять в течение ещё двух недель до назначения индапамида. Лечение можно начинать в любое время, от двух недель до нескольких лет после первого инсульта.

**Коррекция дозы при почечной недостаточности**

Дозировка у пациентов с почечной недостаточностью должна быть основана на клиренсе креатинина, как указано в таблице ниже:

Таблица. Коррекция дозы при почечной недостаточности

Клиренс креатинина (мл/мин.)	Рекомендуемая доза
$KK \geq 60$	4 мг/сутки
$30 < KK < 60$	2 мг/сутки
$15 < KK < 30$	2 мг через сутки
Пациенты, находящиеся на гемодиализе*, $KK < 15$	2 мг в день диализа

\*Диализный клиренс периндоприла составляет 70 мл/мин.

Пациентам, находящимся на гемодиализе,

дозу следует назначать после процедуры диализа.

**Коррекция дозы при печеночной недостаточности**

При назначении пациентам с нарушенной функцией печени коррекции дозы не требуется.

**Применение в педиатрии**

Эффективность и безопасность применения препарата у детей не установлена, поэтому использование препарата у детей не рекомендуется.

## Побочные действия

**Часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )**

- головная боль, головокружение, вертиго и парестезия
- нарушение зрения
- шум в ушах
- гипотензия и эфффекты, связанные с гипотензией
- кашель, одышка
- тошнота, рвота, боли в животе, диспепсия, диспепсия, диарея, запор
- сыпь, зуд
- мышечные судороги
- астения

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

- нарушение сна или перепады настроения
- бронхоспазм
- сухость во рту
- ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка
- голосовой щели и/или гортани, крапивница
- почечная недостаточность
- импотенция
- потливость

**Редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ )**

- снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз или панцитопения

**Очень редко ( $< 1/10000$ ), в единичных случаях (не могут быть оценены на основе имеющихся данных)**

- спутанность сознания
- аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда и инсульт, возможно, вторичной по отношению к чрезмерной гипотензии у пациентов высокого риска
- эозинофильная пневмония, ринит
- панкреатит
- гепатит (цитолитический или холестатический)
- мультиформная эритема
- острая почечная недостаточность
- гемолитическая анемия (у пациентов с врожденной недостаточностью G-6PDH)

**Исследования:**

Повышение уровней мочевины крови и креатинина в плазме крови, а также гиперкалиемия, обратимые после прекращения приема препарата, могут произойти, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, тяжелой формой сердечной недостаточности, и реноваскулярной гипертензией. О повышении уровня ферментов печени и билирубина в плазме крови сообщалось в редких случаях.

## Противопоказания

- гиперчувствительность к периндоприлу и другим составным компонентам препарата или любому другому ингибитору АПФ
- ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибиторами АПФ
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек
- беременность и период лактации

## Лекарственные взаимодействия

Пациенты, принимающие диуретики, и особенно пациенты с дефицитом жидкости и/или соли, могут испытывать чрезмерное снижение артериального давления после начала терапии с ингибитором АПФ. Гипотензивный эффект может быть снижен за счет прекращения приема диуретиков, увеличения потребления соли и жидкости перед началом терапии с низкими и прогрессирующими дозами периндоприла.

Хотя уровень калия в плазме крови, обычно остается в пределах нормы, гиперкалиемия может возникнуть у некоторых пациентов, получавших периндоприл. Применение калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевых добавок или калийсодержащих заменителей соли могут привести к значительному повышению уровня калия в плазме крови. Поэтому, комбинация периндоприла с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется, но при необходимости одновременного применения из-за гипокалиемии, их необходимо применять с осторожностью, и с частым контролем уровня калия в плазме крови. При одновременном применении лития и ингибиторов АПФ сообщалось об обратимых увеличениях концентраций лития в плазме крови и токсичности. Совместное применение с тиазидными диуретиками может повысить риск токсичности лития и привести к еще большему повышению риска токсичности лития при применении с ингибиторами АПФ. Одновременное применение периндоприла с литием не рекомендуется, но при необходимости комбинированного лечения, следует проводить тщательный мониторинг уровня лития в плазме крови.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе 3 г в день может снизить антигипертензивное действие ингибиторов АПФ. Кроме этого, НПВП и ингибиторы АПФ оказывают аддитивный эффект на увеличение уровня калия в плазме крови, что может привести к ухудшению функции почек. Эти эффекты, обычно, обратимы. В редких случаях, может возникнуть острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек (пациенты пожилого возраста или пациенты с гиповолемией).

Одновременное применение антигипертензивных препаратов и вазодилаторов может увеличить гипотензивное действие периндоприла. Одновременное применение с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилаторами, может привести к дальнейшему снижению артериального давления.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулин, пероральные гипогликемические препараты), может вызвать повышенный сахароснижающий эффект с риском развития гипогликемии. Это явление чаще наблюдается в течение первых недель комбинированного лечения и у пациентов с почечной недостаточностью.

Периндоприл может быть использован в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (при использовании в качестве тромболитика, тромболитиками и бета-блокаторами и/или нитратами).

Одновременное применение определенных анестетиков, трициклических антиде-

прессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему снижению артериального давления.

Симптомиметики могут снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

## Особые указания

### Стабильная ишемическая болезнь сердца

В случае возникновения эпизода нестабильной стенокардии в период первого месяца терапии периндоприлом, следует провести тщательный анализ соотношения польза/риск до продолжения лечения.

### Гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать снижение артериального давления. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у больных с неосложненной формой гипертензии, и развивается у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, из-за диуретической терапии, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, при рвоте и диарее и у пациентов с тяжелой ренин-зависимой артериальной гипертензией. Симптоматическая артериальная гипотензия отмечается у больных с симптоматической сердечной недостаточностью как при наличии сопутствующей почечной недостаточности, так и при ее отсутствии. Наиболее часто это отмечается у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности, получающих «петлевые» диуретики в высоких дозах, при гипонатриемии или при нарушениях функции почек. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии, следует начинать лечение и корректировать дозы под тщательным медицинским контролем.

Подобный подход также применяется у больных с ишемической болезнью сердца или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к развитию инфаркта миокарда или цереброваскулярных осложнений.

В случае развития артериальной гипотензии пациента необходимо перевести в положение «лежа на спине», и, при необходимости, следует провести внутривенное введение физиологического раствора. Преходящая гипотензивная реакция не является противопоказанием к приему последующих доз, которые обычно можно принимать без осложнений, если артериальное давление повысилось после увеличения объема крови.

В случае с пациентами с застойной сердечной недостаточностью, с нормальным или низким артериальным давлением, прием периндоприла может привести к еще более сильному снижению системного артериального давления. Данный эффект можно предполагать, и он не является причиной прекращения лечения. Если же гипотензия становится хронической, то может потребоваться снизить дозу или прекратить прием периндоприла. Стеноз аортального и митрального клапана, гипертрофическая кардиомиопатия

Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл следует назначать с осторожностью у больных стенозом митрального клапана или обструкцией выходного тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз или гипертрофическая кардиомиопатия).

### Нарушенная функция почек

В случаях нарушенной функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин.), началь-

ную дозу периндоприла следует скорректировать в зависимости от клиренса креатинина, а также в зависимости от реакции пациента на лечение. Постоянный контроль уровня калия в плазме крови и креатинина являются частью нормальной медицинской практики для этих пациентов.

У пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью гипотензия, появляющаяся вследствие лечения ингибиторами АПФ, может привести к дальнейшему усилению нарушения функции почек. Как сообщалось, в этой ситуации острая почечная недостаточность, обычно, обратима.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной функционирующей почки, получавших лечение ингибиторами АПФ, были замечены увеличения уровней мочевины в крови и креатинина в плазме крови, которые, как правило, обратимы после прекращения терапии. Это особенно может иметь место в случае с пациентами с почечной недостаточностью. При реноваскулярной артериальной гипертензии существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Лечение таких больных начинают под тщательным медицинским наблюдением с назначением препарата в малых дозах и дальнейшим адекватным подбором дозы. Поскольку лечение диуретическими средствами может быть фактором, способствующим вышеуказанному, в течение первых нескольких недель терапии периндоприлом необходимо прекратить лечение диуретическими средствами и контролировать функцию почек.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией с невидимыми признаками ранее имевшейся болезни сосудов почек, появлялись увеличения уровней мочевины крови и креатинина в плазме крови, как правило, незначительные и преходящие, особенно когда периндоприл принимался одновременно с диуретиками. Такое явление более вероятно у пациентов с хронической почечной недостаточностью. В этом случае могут потребоваться снижение дозы и/или прекращение приема диуретиков и/или периндоприла.

### Пациенты, находящиеся на гемодиализе

О появлениях анафилактических реакций сообщалось среди пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран и одновременно принимающих ингибиторы АПФ. У таких пациентов необходимо рассмотреть возможность применения другого типа мембран для диализа или другого антигипертензивного средства.

### Трансплантация почек

Данные о применении периндоприла у пациентов, недавно перенесшим трансплантацию почек отсутствуют.

### Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

Среди пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая периндоприл, о развитии ангионевротических отеков лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани, сообщалось редко. Подобное может произойти в любое время на протяжении лечения. В таких случаях лечение периндоприлом необходимо прекратить и принять соответствующие меры для обеспечения полного исчезновения симптомов у

пациента. Ангионевротический отёк лица и губ обычно не требует лечения, для облегчения симптомов у пациента могут быть использованы антигистаминные препараты.

Ангионевротический отёк в области гортани может быть фатальным. Если отек языка, голосовой щели или гортани угрожает развитием обструкции дыхательных путей, необходимо в кратчайшие сроки провести неотложную терапию, которая включает введение раствора адреналина, и принять меры по обеспечению проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным врачебным наблюдением до полного и устойчивого исчезновения симптомов.

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у темнокожих пациентов приводит к более высокому уровню ангионевротического отёка, чем у остальных пациентов.

Пациенты с заболеваниями отека Квинке в анамнезе, не связанными с терапией ингибиторами АПФ, могут быть подвержены повышенному риску ангионевротического отека в случае приема ингибиторов АПФ.

*Анафилактоидные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)*

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) сульфатом декстрана, в редких случаях возможны угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Развитие этих реакций можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ перед каждой процедурой афереза.

*Анафилактоидные реакции при десенсибилизации*

Пациенты, получавшие ингибиторы АПФ во время курса десенсибилизации (например, ядом перепончатокрылых) испытывали анафилактоидные реакции. Развитие этих реакций у этих же пациентов можно было бы избежать путем временной отмены ингибитора АПФ, однако, они появляются после неосторожного повторного назначения препарата.

*Печеночная недостаточность*

Во время терапии ингибиторами АПФ в редких случаях возможно развитие синдрома, который начинается с холестатической желтухи и затем прогрессирует до фульминантного некроза печени и (иногда) с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. Если во время приема ингибитора АПФ появляется желтуха или повышение уровней ферментов печени, принимаемый препарат следует немедленно отменить, а пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

*Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия*

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, были отмечены случаи развития нейтропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек в отсутствие других осложнений, нейтропения развивается редко.

Периндоприл необходимо назначать очень осторожно пациентам с коллагенами соединительных тканей, пациентам, получающим терапию иммунодепрессантами, аллопуринол или прокаинамид, а также с сочетанием этих факторов, особенно при существующих нарушениях функции почек. У некоторых из этих пациентов могут

развиваться тяжелые инфекции, не поддающиеся интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам, рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови, и пациент должен быть предупрежден о том, что в случае появления каких-либо признаков инфекции необходимо немедленно обратиться к врачу. Имелись сообщения о спорадических случаях гемолитической анемии у больных с врожденной недостаточностью G6-PD.

*Расовые различия*

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у темнокожих пациентов приводит к более высокому уровню ангионевротического отёка, чем у остальных пациентов.

Как и другие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл менее эффективен в снижении артериального давления у темнокожих людей, чем у остальных, возможно из-за более высокой распространенности статуса низкого ренина среди темнокожего населения с гипертензией.

*Кашель*

Во время лечения ингибиторами АПФ может возникнуть устойчивый, непродуктивный кашель, который проходит после прекращения терапии. Кашель, вызванный применением ингибиторов АПФ, следует рассматривать как часть отличительного диагноза кашля.

*Операция/анестезия*

У пациентов, перенесших серьезные операции, или во время общей анестезии гипотензивными препаратами, периндоприл может блокировать образование ангиотензина II, вторично к компенсаторному высвобождению ренина. Лечение должно быть прекращено за один день до операции. Если врач предполагает возникновение гипотензии из-за данного механизма, лечение может быть направлено на увеличение объема циркулирующей крови.

*Гиперкалиемия*

У некоторых пациентов во время лечения ингибиторами АПФ, включая периндоприл, может повыситься уровень калия в плазме крови. Повышенному риску развития гиперкалиемии подвержены пациенты с почечной недостаточностью, неконтролируемым сахарным диабетом; пациенты одновременно принимающие калийсберегающие диуретики, калиевые добавки или калийсодержащие заменители соли; или пациенты, принимающие другие препараты, которые могут привести к гиперкалиемии (например, гепарин). В случае целесообразности одновременного использования эналаприла с любым из вышеупомянутых агентов, рекомендуется регулярно контролировать уровень калия в плазме крови.

*Пациенты с сахарным диабетом*

У пациентов с сахарным диабетом, получающих антидиабетические пероральные препараты или инсулин, в течение первого месяца лечения ингибиторами АПФ необходимо тщательно проводить гликемический контроль сахара в крови.

*Информация о вспомогательных веществах*

Таблетки Пренесса® содержат лактозу. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы не должны принимать этот препарат.

*Использование в педиатрии*

Эффективность и безопасность применения препарата у детей не установлена, в связи с чем назначение препарата детям не рекомендуется.

*Влияние на способность к управлению автотранспортом и потенциально опасными механизмами*

Следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и работе с потенциально опасными механизмами в связи с возможным развитием головокружения.

## Передозировка

*Симптомы:* острая гипотензия, брадикардия, головокружение, состояние тревоги, кашель, электролитные нарушения, почечная недостаточность шокового состояния.

*Лечение:* придание горизонтального положения, внутривенное введение физиологического раствора, промывание желудка адсорбентами и сульфатом натрия в течение 30 минут после приема препарата, инфузии препаратов ангиотензина II и/или катехоламинов. В случае передозировки пациент должен находиться под пристальным вниманием, желательна в блоке интенсивной терапии. Следует постоянно контролировать содержание электролитов и креатинина в сыворотке пациента. При необходимости – кардиостимуляция. Периндоприл может быть удален из системного кровообращения с помощью гемодиализа (следует избегать использования полиакрилонитриловых высокопроточных мембран).

## Форма выпуска и упаковка

По 10 или 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки, ламинированной полиамидной/алюминиевой/поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3, 6 или 9 (по 10 таблеток) или 2, 4 или 6 (по 15 таблеток) контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

## Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30° С, в защищенном от влаги месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

## Срок хранения

3 года

Препарат нельзя принимать по истечении срока годности

## Условия отпуска из аптек

По рецепту

## Производитель

КРКА, д.д. Ново место, Словения  
Шмарьешка 6, 8501 Ново место, Словения

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

ТОО «КРКА Казахстан», РК,  
050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 19,  
Корпус 1 б, 2-й этаж  
тел.: +7 (727) 311-08-09  
факс: +7 (727) 311-08-12  
info.kz@krka.biz

Maria Barbara Pasanisi<sup>1</sup>, Sara Missaglia<sup>2</sup>, Denise Cassandrini<sup>3</sup>, Franco Salerno<sup>1</sup>, Stefania Farina<sup>4</sup>, Daniele Andreini<sup>4,5</sup>, Piergiuseppe Agostoni<sup>4,5</sup>, Lucia Morandi<sup>1</sup>, Marina Mora<sup>1</sup>, Daniela Taviani<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Neuromuscular Diseases and Neuroimmunology, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico «Carlo Besta», Milan, Italy

<sup>2</sup> Laboratory of Cellular Biochemistry and Molecular Biology, CRIBENS, Catholic University of the Sacred Heart, Milan, Italy

<sup>3</sup> Molecular Medicine, IRCCS Stella Maris, Pisa, Italy

<sup>4</sup> Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milan, Italy

<sup>5</sup> Department of Clinical and Community Sciences, University of Milan, Milan, Italy

## Severe cardiomyopathy in a young patient with complete deficiency of adipose triglyceride lipase due to a novel mutation in PNPLA2 gene

Mutations in the adipose triglyceride lipase (ATGL), an enzyme that hydrolyzes fatty acids from triacylglycerol (TG) stored in multiple tissues into cytoplasmic lipid droplets (LDs), causes the autosomal recessive disorder Neutral Lipid Storage Disease with myopathy (NLSDM) [2]. ATGL protein is coded by PNPLA2 gene. NLSDM patients are mainly affected by progressive myopathy, cardiomyopathy and hepatomegaly. Their clinical severity appears to be highly variable with particular reference to cardiac involvement [1, 6–8]. Cardiomyopathy was reported in 36% of the patients. In some of them, it was lethal (25%), or manifested with severe heart condition (31%). Patients with cardiac involvement have adult-onset progressive heart failure, mimicking dilated or hypertrophic cardiomyopathy. The analyses of explanted and autopsied hearts revealed that the defective intracellular hydrolysis of TG results in congestive heart failure with cardiomyocyte steatosis as well as a novel type of coronary atherosclerosis with TG-deposit smooth muscle cells [3–5]. Molecular mechanisms underlying pathophysiology of heart damage are unknown; moreover, no therapy is available for NLSDM patients.

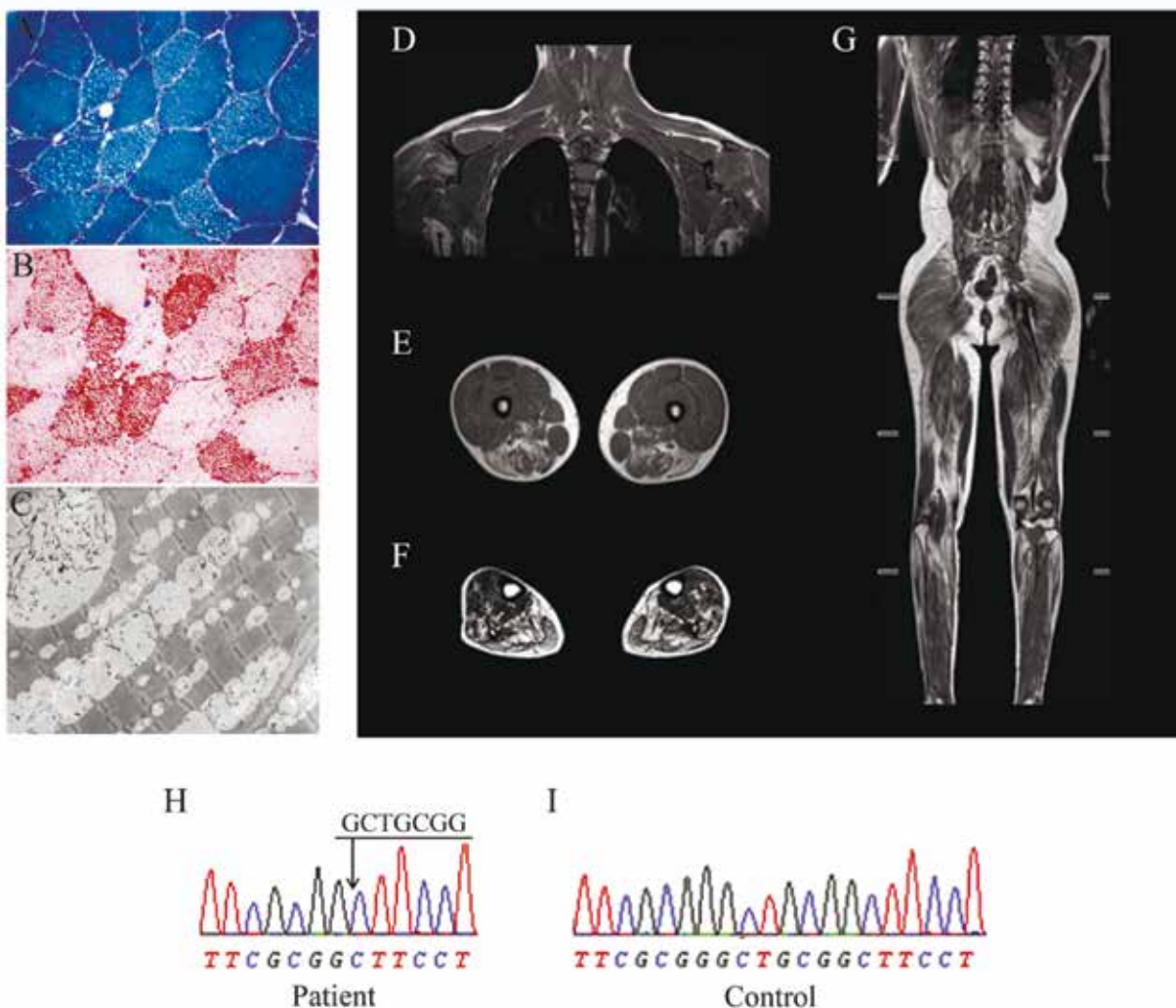
We report the case of a 26 year-old male patient affected by neutral lipid storage myopathy with severe cardiac involvement. Patient parents were first cousins; a brother died at 3 years of age, during surgery. They referred that the child had always walked on toes, but he never presented weakness or difficulties in physical activity, compared to peers. The patient was first evaluated when he was 11 years-old and was reported to walk on toes, with difficulty to walk on heels, and to have mild calves hypertrophy and reduced tendon reflexes. Blood test revealed high values of CK (1657 U/L), while total and free carnitine levels were normal. Electromyography was normal; an effort test revealed excessive increase in lactic acid levels. He underwent a muscle biopsy that showed abnormal lipid storage. He was diagnosed to suffer from a lipid storage myopathy and therapy with riboflavin was started with some benefit to the patient.

At 20 years of age, the patient complained of walking difficulties and of exercise intolerance. CK levels remained very high (>2000 U/L). On neurological evaluation he revealed normal strength, mild fatigability, reduced tendon reflexes, walking on forefoot and impossibility to walk on heels. He performed squats without limitation, but with pain at lower limbs. The analysis of plasma free and esterified carnitine resulted normal. A muscle CT detected atrophy and fat infiltration of lower limb muscles. A muscle biopsy revealed numerous vacuoles (Fig. 1A) positive to lipid staining in most fibers (Fig. 1B). Respiratory chain complexes showed normal activity. Electron microscopy showed numerous lipid droplets between myofibrils in most fibers, often causing sarcomere disorganization; while mitochondria were normal (Fig. 1C). A neutral lipid storage myopathy was hypothesized and molecular analysis of the PNPLA2 gene

revealed a homozygous novel deletion of seven nucleotides in exon 2 (c.41\_47delGCTGCGG) (Fig. 1H). The mutated protein was predicted to consist of only fourteen amino acids (p.G14Afs75X). This mutation was submitted to GenBank (accession number KU057409).

During most recent years clinical features of the patient have progressively deteriorated with mild involvement of upper limbs and worsening of distal lower limb weakness; moreover walking difficulties become more evident. Whole-body MRI detected mild fatty infiltration of bilateral trapezius, deltoid and infraspinatus; severe fatty degeneration of pelvic girdle muscles, hamstring, semimembranosus and semitendinosus; diffuse fatty infiltration of leg muscles with partial sparing of anterior and posterior tibialis (Fig. 1D–G).

The patient has undergone cardiological evaluation at 24 years of age. Cardiac MRI detected left ventricu-



**Figure 1.** Histochemical, clinical and molecular characterization of NLSMD patient. Light microscopy of frozen transverse sections of skeletal muscle biopsy stained with Gomori trichrome (A) and Oil Red O (B) show an increase of lipid droplets; electron microscopy reveals massive line-up of lipid droplets without signs of mitochondrial alteration (C). Whole-body MRI showing: in (D) mild fatty infiltration of trapezius, deltoid and infraspinatus muscles; in (E) the posterior thigh muscles (hamstring, semimembranosus and semitendinosus) more severely involved than the quadriceps; in (F) severe fatty infiltration of leg muscles, with partial saving of anterior and posterior tibialis; and in (G) the diffuse involvement of the gluteus muscles. Electropherogram of PNPLA2 exon 2 sequence with the c.41\_47delGCTGCGG homozygous mutation in patient (H); wild type sequence of exon 2 in a control subject in (I)

lar dilation with diffused hypokinesia, moderate-severe reduction of left ventricular systolic function (ejection fraction FE 36%) and fibrosis of cardiac wall, without fatty infiltration (Fig. 2). A CT excluded coronary pathology, and no innervation defects were seen by myocardial scintigraphy. Holter-ECG revealed sinus rhythm without arrhythmia or conduction defects. A cardiopulmonary exercise test showed a severe reduction in functional capacity mainly due to cardiogenic and extraction defect. After those exams, the patient started a therapy with enalapril 5 mg bid and ivabradine 7,5 mg/die. During

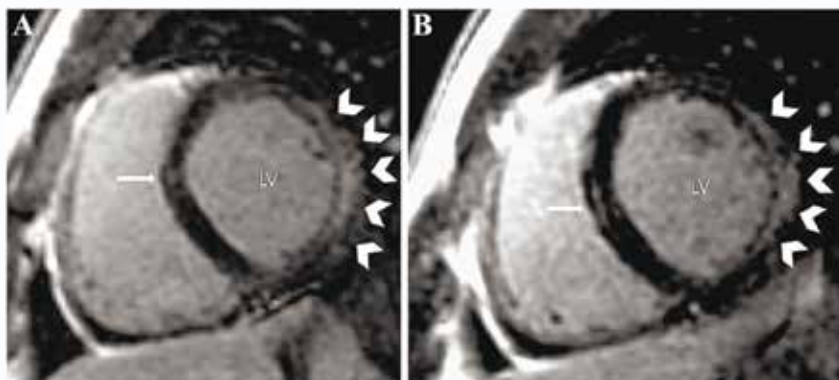
the subsequent follow up both exercise capacity and echocardiography ejection fraction improved significantly, indeed oxygen consumption increased from 48% to 57% of the predicted value and a recent echocardiography, performed a year and a half after starting treatment, confirmed the reduction in left ventricle volume and detected a recovery of ventricular function (FE 53%). No indication to implantable-cardioverter-defibrillator (ICD) implantation has been given by the cardiologist so far.

To the best of our knowledge, 44 NLSMD patients have been clinically and genetically characterized un-

til now [3, 6]; about one third of them presented cardiac myopathy. More than 90% of NLSMD patients (with cardiac involvement) harbor highly deleterious PNPLA2 mutations, causing no ATGL protein production or non-functional ATGL truncated proteins. By contrast, patients with missense mutations – partially preserving lipase activity – have been generally described without cardiac involvement [8]. The PNPLA2 mutation identified in our patient, determining total loss of ATGL protein, caused early onset and severe myocardial damage. Noteworthy, the patient showed an improvement of cardiac

function after therapy with enalapril and ivabradine, in spite of the severe molecular defect. These drugs did not counteract neutral lipid accumulation and yet determined a significant recovery of ventricular function. Informed consent for genetic and clinical analyses were obtained from the patient. Moreover, written informed consent was obtained for publication of this Case report and any accompanying images.

It has already been suggested that molecular and functional analysis of ATGL may improve NLSMD prognosis, paving the way towards personalized therapy. Nevertheless, intra-familial distinct cardiac phenotype has been recently reported in NLSMD [3], underlining that molecular mechanisms regulating the disease development could be influenced by other factors in addition to genotype. Since ATGL deficiency is a very rare disease, the international registry for NLSMD has been established ([www.tgcv.org/r/](http://www.tgcv.org/r/)



**Figure 2.** Left ventricle fibrosis detected by cardiovascular magnetic resonance. Contrast-enhanced inversion-recovery gradient-echo images of left ventricle (basal portion, panel A and middle portion, panel B) in short-axis views, showing subepicardial late gadolinium enhancement of interventricular septum (arrows) and meso-subepicardial late gadolinium enhancement of anterior-lateral free wall (head arrows). LV = left ventricle

home.html) with the purpose to compare different clinical phenotypes and elucidate NLSMD pathophysiology.

#### Funding

This work was supported by grants from GGP14066 from Telethon. The

authors gratefully acknowledge EuroBioBank and the Telethon Network of Genetic Biobanks (GTB12001F), for providing biological samples.

#### Conflict of interest

None declared. ■

#### References

1. F. Campagna, L. Nanni, F. Quagliariini, E. Pennisi, C. Michailidis, F. Pierelli, et al., Novel mutations in the adipose triglyceride lipase gene causing neutral lipid storage disease with myopathy, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 377 (2008): 843–846.
2. J. Fischer, C. Lefevre, E. Morava, J.M. Mussini, P. Laforet, A. Negre-Salvayre, et al., The gene encoding adipose triglyceride lipase (PNPLA2) is mutated in neutral lipid storage disease with myopathy, *Nat. Genet.* 39 (2007): 28–30.
3. M. Higashi, K. Hirano, K. Kobayashi, Y. Ikeda, A. Issiki, T. Otsuka, et al., Distinct cardiac phenotype between two homozygotes born in a village with accumulation of a genetic deficiency of adipose triglyceride lipase, *Int. J. Cardiol.* 192 (2015): 30–32.
4. K. Hirano, Y. Ikeda, N. Zaima, Y. Sakata, G. Matsumiya, Triglyceride deposit cardiomyovascularopathy, *N. Engl. J. Med.* 359 (2008): 2396–2398.
5. K. Hirano, T. Tanaka, Y. Ikeda, S. Yamaguchi, N. Zaima, K. Kibayashi, et al., Genetic mutations in adipose triglyceride lipase and myocardial up-regulation of peroxisome proliferated activated receptor- $\gamma$  in patients with triglyceride deposit cardiomyovascularopathy, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 443 (2014): 574–579.
6. S. Missaglia, E. Tasca, C. Angelini, L. Moro, D. Tavian, Novel missense mutations in PNPLA2 causing late onset and clinical heterogeneity of neutral lipid storage disease with myopathy in three siblings, *Mol. Genet. Metab.* 115 (2015): 110–117.
7. P. Reilich, R. Horvath, S. Krause, N. Schramm, D.M. Turnbull, M. Trenell, et al., The phenotypic spectrum of neutral lipid storage myopathy due to mutations in the PNPLA2 gene, *J. Neurol.* 258 (2011): 1987–1997.
8. D. Tavian, S. Missaglia, C. Redaelli, E.M. Pennini, G. Invernici, R. Wessalowski, et al., Contribution of novel ATGL missense mutations to the clinical phenotype of NLSMD: a strikingly low amount of lipase activity may preserve cardiac function, *Hum. Mol. Genet.* 21 (2012): 5318–5328.

Впервые опубликовано в журнале «International Journal of Cardiology», 207 (2016): 165–167.



**В.В. Скворцов**, д.м.н., доцент, А.В. Тумаренко, к.м.н.  
ГБОУ ВПО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

# Диагностика и лечение ревматических аортальных пороков сердца

Данная статья посвящена вопросам классификации, этиологии, патогенеза, клинической симптоматики, подходам к диагностике и лечению аортальных пороков сердца.

Приобретенные пороки сердца, клапанные пороки – это нарушение анатомического строения и функции сердца, обусловленное морфологическими изменениями одного или нескольких его клапанов. Изменения клапанов могут быть в виде стеноза, недостаточности или их сочетания, они являются результатом инфекционного поражения, воспаления или аутоиммунных реакций, перегрузки и дилатации камер сердца.

## Классификация пороков сердца

Выделяют следующие разновидности:

1. Моноклапанные пороки (поражён один клапан)
  - Митральный порок
  - Аортальный порок
  - Трикуспидальный порок
2. Комбинированные пороки (поражены два клапана и более)
  - Двухклапанные пороки
  - Митрально-аортальный порок
  - Аортально-митральный порок
  - Митрально-трикуспидальный порок
  - Аортально-трикуспидальный порок
  - Трёхклапанные пороки
  - Аортально-митрально-трикуспидальный порок
  - Митрально-аортально-трикуспидальный порок

Согласно обширной статистике, пороки аортального клапана сердца по частоте устойчиво занимают 2-е место после митральных. При этом аортальный стеноз составляет от 5 до 20% всех приобретенных пороков сердца.

Выделяют два приобретенных порока клапана аорты. Стеноз аортального клапана – порок сердца в виде сужения отверстия аорты вследствие патологии аортального клапана и околоклапанных структур; недостаточность клапана аорты – патологическое состояние, характеризующееся ретроградным током крови из аорты в полость левого желудочка через дефектный аортальный клапан.

## Аортальный стеноз

Первое сообщение о нем в литературе сделано Schrinke в 1907 г.

Различают три формы аортального стеноза:

- клапанный,
- подклапанный,
- надклапанный.

Подклапанный мышечный стеноз представляет собой самостоятельную нозологию (гипертрофическая асимметричная кардиомиопатия, ГКМП). Аортальный стеноз может быть приобретенным и врожденным.

Причинами приобретенного аортального стеноза являются ревматическая болезнь сердца, бактериальный эндокардит, атероскле-

ротическое поражение. Описаны отдельные случаи аортального стеноза при ревматоидном артрите и охронозе (алкаптонурии).

## Нарушение кардиогемодинамики при аортальном стенозе

При аортальном стенозе затрудняется выброс крови из левого желудочка в аорту, значительно увеличивается градиент систолического давления между полостью левого желудочка и аортой. Он превышает обычно 20 мм рт.ст., иногда достигает 100 мм рт.ст. и более.

Вследствие такой нагрузки давлением повышается функция левого желудочка и возникает его гипертрофия, которая зависит от степени сужения устья аорты. В норме площадь аортального отверстия около 3 кв.см, ее уменьшение вдвое вызывает выраженное нарушение гемодинамики. Крайне тяжелые нарушения возникают при уменьшении площади отверстия до 0,5 кв.см.

Конечное диастолическое давление левого желудочка (КДО ЛЖ) может оставаться нормальным или слегка повышаться (до 10–12 мм рт.

ст.) вследствие нарушения расслабления левого желудочка, что связывают с его выраженной гипертрофией.

Благодаря большим компенсаторным возможностям левого желудочка, сердечный выброс долго остается нормальным, хотя при нагрузке он увеличивается меньше, чем у здоровых лиц. При появлении симптомов декомпенсации наблюдаются более выраженное повышение конечного диастолического давления и дилатация левого желудочка.

### Клиника

В стадии компенсации порока, которая может длиться много лет, никаких субъективных ощущений нет. Порок может быть выявлен случайно, при профилактических осмотрах. Трудоспособность больных полностью сохранена.

Со временем, вследствие прогрессирования порока, снижения сократительной функции миокарда, наступает декомпенсация и появляются клинические симптомы. За счет отсутствия адекватного увеличения сердечного выброса во время нагрузки появляются головокружения, дурнота, обмороки, связанные с ухудшением мозгового кровообращения. Вследствие снижения коронарного кровотока периодически возникает ангинозная боль за грудиной. Ишемия подключичных артерий ведет к атрофии мышц плечевого пояса. В тяжелых случаях присоединяются симптомы недостатка кровоснабжения брюшной аорты: перемежающаяся хромота, импотенция, нарушение функции тазовых органов.

**В течении аортального стеноза различают 5 стадий:**

I – полной компенсации, проявляется только аускультативными данными;

II – скрытой недостаточности кровообращения (повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке, головокружение). Выражены аускультативные, рентгенологические, ФКГ и ЭКГ-признаки аортального стеноза;

III – относительной коронарной недостаточности (на фоне про-

грессирования признаков II стадии присоединяются клинические и электрокардиографические признаки коронарной недостаточности);

IV – выраженной левожелудочковой недостаточности (к перечисленным выше признакам присоединяются приступы сердечной астмы, отек легких, увеличение печени, тотальная сердечная недостаточность, мерцательная аритмия). Постельный режим и консервативная терапия приводят к временному улучшению состояния;

V – терминальная (необратимые дистрофические изменения органов и тканей, лечение неэффективно).

**Клинически при выраженном аортальном стенозе** у больных отмечается бледность кожных покровов, обусловленная спазмом сосудов кожи, как компенсаторная реакция на малый сердечный выброс. Цианоз, отеки на нижних конечностях появляются при развитии сердечной недостаточности и застойных явлениях.

При тяжелом стенозе устья аорты визуально можно обнаружить сердечный горб, мощную пульсацию левого желудочка в пятом-шестом межреберьях слева, а также пульсацию в яремной ямке за счет расширения и удлинения дуги аорты.

Пальпаторно определяется усиленный верхушечный толчок, смещенный влево и вниз, на грудине и сосудах шеи ощущается систолическое дрожание, наиболее выраженное по правому краю грудины во втором межреберье. Интенсивность систолического дрожания зависит от степени сужения аортального отверстия и функционального состояния миокарда.

Перкуторно в период компенсации и в легких степенях порока сердце в размерах не увеличено. При развитии ХСН и дилатации левого желудочка левая граница сердца смещается кнаружи. Возможно увеличение тупости сосудистого пучка.

**При аускультации сердца** 1-й тон над верхушкой сохранен или ослаблен вследствие удлинения

систолы желудочка, снижения интенсивности звуковых явлений. Иногда по левому краю грудины в четвертом-пятом межреберьях выслушивается систолический толчок, связанный с раскрытием склерозированных створок аортального клапана. Второй тон над аортой обычно ослаблен, поскольку измененные створки клапана тугоподвижны.

Основной аускультативный признак аортального стеноза – грубый, скребущий или рокочущий, продолжительный систолический шум, лучше всего выслушиваемый во втором межреберье справа у грудины и распространяющийся на всю область сердца. Шум проводится в яремную и надключичную ямки, сонные артерии, лучше справа, чем слева. Это самый громкий шум среди всех наблюдаемых при пороках сердца. Шум лучше выслушивается в горизонтальном положении больного и фазе выдоха. Шум обычно занимает всю систолу и отмечается большой проводимостью во всех направлениях.

Пульс при выраженном пороке малой амплитуды редкий, медленно нарастает и так же медленно снижается (*pulsus rarus, tardus et parvus*). Характерной особенностью является несоответствие между сильным верхушечным толчком и пульсом небольшого наполнения. У больных с надклапанным стенозом нередко можно выявить разную степень наполнения пульса на правой и левой руках. Подобный феномен A. Veuren (1964) объясняет вихревым потоком крови дистальнее стеноза, вследствие чего в конечности поступает разный объем крови.

Артериальное давление обычно снижено (систолическая гипотония), венозное давление и скорость кровотока изменяются лишь при нарушении кровообращения в большом и малом круге.

При фонокардиографии во 2-й точке аускультации записывается мощный ромбовидный или овальный шум между 1 и 2 тоном, проводящийся в точку Боткина и на сонные артерии. Иногда удается



зарегистрировать аортальный тон изгнания через 0,04–0,08 с. после I тона. Он лучше записывается у левого края грудины.

На ЭКГ выявляются отклонение электрической оси сердца влево и другие признаки гипертрофии левого желудочка: увеличение зубца R, снижение сегмента ST, изменение зубца T в левых грудных отведениях. При длительно существующем пороке может быть полная блокада левой ножки пучка Гиса. Гипертрофия левого желудочка может сопровождаться выраженной его перегрузкой. При прогрессирующей сердечной недостаточности выявляются признаки гипертрофии левого предсердия и, редко, гипертрофии правого желудочка.

Рентгенологически определяется увеличение левого желудочка, более значительное при развитии сердечной недостаточности, с прогрессированием которой затем увеличиваются левое предсердие и правый желудочек. Аорта расширена, видна усиленная ее пульсация в месте ее расширения. В ряде случаев выявляется обызвествление клапанов. В период выраженной декомпенсации можно обнаружить изменения сосудов малого круга в виде признаков венозной легочной гипертензии.

При эхокардиографии находят утолщение створок аортального клапана с множественным эхосигналом в них, уменьшение систолического расхождения створок клапанного отверстия в период систолы. Обнаруживается также гипертрофия межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка; конечный диастолический диаметр полости левого желудочка долго остается нормальным.

**Консервативное лечение аортального стеноза** предусматривает коррекцию гемодинамических расстройств и устранение нарушений сердечного ритма. Лечение ХСН у этих больных имеет особенности, так как сердечные гликозиды при этом пороке могут повышать градиент давления между левым желудочком и аортой, а также ус-

гублять имеющуюся коронарную недостаточность. Поэтому предпочтение отдается периферическим вазодилаторам, мочегонным средствам, ингибиторам АПФ, блокаторам рецепторов ангиотензина II (БРА).

При сужении устья аорты имеется тенденция к замедлению сердечного ритма, поэтому, если принято решение о назначении сердечных гликозидов, то не следует применять препараты наперстянки, т.к. они вызывают резкую брадикардию (это может вызвать или усилить приступы стенокардии).

При выраженных ангинозных болях рекомендуются:

- препараты ИСДН и ИСМН (моночинкве, эфокс, кардикет, пектрол);
- бета-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, небиволол) в средних терапевтических дозах под контролем АД;
- амиодарон можно назначить вместо бета-адреноблокаторов (200–600 мг в сутки);
- возможно сочетание пролонгированных нитратов и бета-адреноблокаторов (под контролем пульса и АД);
- целесообразна курсовая оксигенотерапия.

Показанием к хирургическому лечению аортального стеноза является наличие симптомов, значительно ограничивающих физическую активность и трудоспособность. Методом выбора является имплантация искусственного клапана, а также баллонная вальвулопластика.

При тяжелой ХСН или коронарной недостаточности хирургическое лечение не проводится. Смерть у больных аортальным стенозом может наступить при явлениях сердечной недостаточности, а также при нарушениях коронарного или мозгового кровообращения.

### Недостаточность аортального клапана

По данным статистики, аортальная недостаточность у мужчин встречается в 3–5 раз чаще, чем у женщин. Недостаточность аортального клапана составляет до 14% всех

пороков сердца, из них 3,7% – изолированная недостаточность.

Недостаточность аортального клапана характеризуется отсутствием полного смыкания створок аортального клапана в период диастолы, в результате чего возникает обратный ток крови (регургитация) из аорты в полость левого желудочка.

Этот порок чаще возникает в результате воспалительного процесса и некроза в створках клапана при ревматизме, инфекционном эндокардите, сифилисе.

### Нарушение кардиогемодинамики при аортальной недостаточности

Аортальная недостаточность ведет к возврату части ударного объема обратно в левый желудочек. Это вызывает увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка и, по закону Лапласа, рост напряжения в его стенке. В ответ на это развивается эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

Это обуславливает повышение выброса крови из левого желудочка, часть которой в последующем возвращается обратно (перегрузка объемом). В результате этого возврата диастолическое АД на периферии снижается (иногда при этом тоны Короткова выслушиваются до снижения давления в манжете до нуля). В связи с повышением систолического выброса систолическое АД в аорте и в периферических сосудах увеличивается. Таким образом, у больных повышено пульсовое АД, а его снижение указывает на нарушение систолической функции левого желудочка (ухудшение его сократительной способности).

Пока аортальная недостаточность остается компенсированной, диастолическое давление в левом желудочке, несмотря на большой конечно-диастолический объем, почти не повышается. Нормальный сердечный выброс поддерживается за счет резкого увеличения ударного объема. Однако фиброз миокарда постепенно уменьшает податливость левого желудочка, и наступает декомпенсация.

Из-за постоянной перегрузки объемом снижается систолическая функция левого желудочка, возрастает конечно-диастолическое давление в левом желудочке, происходит его дилатация, падает фракция выброса и уменьшается сердечный выброс.

Увеличение массы миокарда левого желудочка повышает его потребность в кислороде. В этих условиях нарушается коронарное кровообращение, особенно в связи со снижением диастолического давления в аорте (так как кровь поступает в коронарные артерии в период диастолы при закрытых створках аортального клапана). Ишемия миокарда может прогрессировать при нарастании недостаточности клапана.

**В клиническом течении порока выделяется 5 стадий:**

I – полной компенсации (жалобы отсутствуют, аускультативная картина выявляет начальные признаки порока);

II – скрытой недостаточности кровообращения (умеренное снижение работоспособности при наличии всех объективных признаков порока);

III – субкомпенсации (значительное снижение физической активности, ангинозная боль, диастолическое давление составляет менее половины систолического);

IV – декомпенсации (значительная дилатация сердца, относительная митральная недостаточность, нарастающая коронарная недостаточность, сердечная астма). Медикаментозная терапия и постельный режим приводят к временному улучшению;

V – терминальная (прогрессирующая бивентрикулярная недостаточность, дегенеративные изменения жизненно важных органов, финальная стадия недостаточности кровообращения), лечение безуспешно.

Частые жалобы больных:

- чувство пульсации в голове и сосудах шеи, что обусловлено резкими перепадами артериального давления в течение одного сердечного цикла;

- шум в ушах, головокружение при внезапной перемене положения тела, преходящие нарушения зрения, мозговые симптомы в виде кратковременных обмороков;

- кардиалгии – чаще ноющие, тянущие, продолжительные. Их объясняют относительной коронарной недостаточностью, обусловленной несоответствием венечного кровотока гипертрофированному миокарду;

- одышка различной степени выраженности вплоть до пароксизмальной, тахикардия. Это симптомы левожелудочковой ХСН; больные с аортальной недостаточностью редко доживают до развития тотальной сердечной недостаточности.

У многих больных с нерезко выраженной аортальной недостаточностью жалобы могут отсутствовать или ограничиваться чувством пульсации в сосудах шеи, головы и сердцебиения при физических нагрузках.

**При общем осмотре больных** выявляется «аортальная» бледность, а также:

- усиленная пульсация многих артериальных сосудов (сонных, подключичных, плечевых артерий), пульсация в яремной ямке;

- ритмичное сотрясение грудной клетки;

- симптом Мюссе (синхронное с пульсом сонных артерий ритмичное качание головы);

- симптом Мюллера (пульсация миндалин, языка, мягкого неба);

- симптом Ландольфи (систолическое сужение и диастолическое расширение зрачков);

- признак Квинке (псевдокапиллярный пульс, т.е. ритмичное побледнение и покраснение кожи или слизистых оболочек, лучше всего выявляемое при надавливании предметным стеклом на губу, несколько хуже – на ногтевое ложе).

При выраженном клапанном дефекте выявляется усиленный и разлитой верхушечный толчок, который смещен влево к средней подмышечной линии и опущен в шестое подреберье. Иногда отмечается втяжение и выбухание межреберных пространств, примыкающих к области верхушечного толчка. Пальпаторно может определяться III тон, а также диастолическое дрожание у левого верхнего края грудины.

Границы сердечной тупости смещены влево и вниз с образованием характерной аортальной конфигурации сердца с подчеркнутой талией (силуэт «утки», «сапога», «ступеньки»).

Патогномоничными для данного порока являются **аускультативные данные:**

- диастолический шум над аортой, хорошо проводящийся влево и вниз до верхушки сердца, характеризующийся высокой звучностью, мягкостью, возникающий непосредственно за II тоном и ослабевающий к концу диастолы. Местом наилучшего выслушивания является II межреберье справа и точка Боткина-Эрба. При поднимании рук и в вертикальном положении больного диастолический шум усиливается (симптом Куковерова-Сиротина).

- При декомпенсации, когда возрастает конечное диастолическое давление левого желудочка и снижается диастолическое давление в аорте, продолжительность и интенсивность шума уменьшаются;

- приглушенность I тона вследствие отсутствия периода замкнутых клапанов и ослабление или исчезновение II тона над аортой из-за сморщивания створок аортального клапана;

- пресистолический шум над верхушкой (шум Флинта) – признак функционального стеноза митрального отверстия, обусловленный обрат-

ным током крови из аорты в левый желудочек со значительной силой, оттесняющей переднюю створку митрального клапана;

- систолический шум над аортой, обусловленный увеличением кровотока или присоединением органического аортального стеноза;
- систолический шум над верхушкой, обусловленный относительной недостаточностью митрального клапана вследствие гипертрофии и дилатации левого желудочка;
- усиление II тона над легочным стволом в случае митрализации аортального порока;
- III тон при снижении фракции выброса и IV тон при снижении податливости левого желудочка.

Аортальная недостаточность характеризуется быстрым, коротким и в то же время высоким и большим пульсом (пульс Корригана, *pulsus magnus, celer et altus*; *pulsus saliens* – подскакивающий). Над бедренной артерией выслушиваются два громких хлопающих тона, обусловленные быстрым спадением артериальной стенки – двойной тон Траубе. При надавливании фонендоскопом на выслушиваемую артерию определяется двойной шум Дюрозье.

При аортальной недостаточности отмечается увеличение пульсового давления за счет возрастания систолического и уменьшения диастолического давления в аорте. АД на ногах (определяется в подколенной ямке), превышающее АД на руках более чем на 60 мм рт.ст., свидетельствует о тяжелой аортальной недостаточности (симптом Хилла). Диастолическое давление в аорте ниже 40 мм рт.ст. указывает на тяжелую аортальную недостаточность.

При проведении обзорной рентгенографии органов грудной клетки за счет увеличения левого желудочка фиксируется аортальная конфигурация сердца. На поздних стадиях возможно увеличение левого предсердия, и талия стано-

вится сглаженной. Заметна усиленная пульсация аорты, тень которой расширена.

ФКГ регистрирует чаще всего убывающий диастолический шум во 2-й точке аускультации и в точке Боткина, отсутствие 2 тона или его значительное снижение.

На ЭКГ обычно отмечают изменения, указывающие на гипертрофию и дилатацию левого желудочка (высокий зубец R в V5, V6, смещение сегмента ST и отрицательный зубец T в тех же отведениях). Изменения ЭКГ постепенно прогрессируют.

При проведении эхокардиографии обнаруживают увеличение и гипертрофию левого желудочка сердца с усилением его систолической пульсации. Допплеровский режим позволяет убедительно зарегистрировать регургитацию крови из аорты в полость левого желудочка в течение диастолы. Наличие этого симптома подтверждают при зондировании полостей сердца и ангиокардиографии.

### Лечение аортальной недостаточности

Активный ревматический процесс, инфекционный эндокардит, сифилис лечат по общим правилам. Проводят лечение развивающейся сердечной недостаточности.

Вазодилататоры показаны больным с аортальной недостаточностью и ХСН, которым почему-либо нельзя сделать операцию. При бессимптомном течении постоянный прием вазодилататоров показан больным с тяжелой аортальной недостаточностью, нормальной систолической функцией левого желудочка и начинающейся дилатацией левого желудочка, а также при любой аортальной недостаточности на фоне артериальной гипертензии.

Кроме того, вазодилататоры (обычно внутривенно) используют при подготовке к операции у больных с тяжелой сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка. При бессимптомной легкой или умеренной аортальной недостаточности с нормальной систолической

функцией левого желудочка вазодилататоры не нужны.

В некоторых работах было показано, что гидралазин улучшает систолическую функцию левого желудочка и уменьшает его объем. Нифедипин уменьшал объем левого желудочка и увеличивал фракцию выброса у бессимптомных больных, наблюдавшихся в течение года. В неслепом рандомизированном исследовании, продолжавшемся 6 лет, нифедипин по сравнению с дигоксином замедлял прогрессирование дисфункции левого желудочка и продлевал время до хирургического лечения.

Ингибиторы АПФ могут уменьшить объем левого желудочка при аортальной недостаточности. Однако польза от ингибиторов АПФ отмечалась, только если они значительно снижали АД. Для более обоснованных рекомендаций по использованию вазодилататоров при аортальной недостаточности необходимы дальнейшие исследования. На практике в подобной ситуации ингибиторы АПФ являются часто используемыми препаратами.

Хирургическим методом лечения является имплантация искусственного аортального клапана. Операция в ранние сроки дает лучшие отдаленные результаты.

Показания к операции:

- признаки гипертрофии миокарда левого желудочка на ЭКГ;
- пульсовое давление 80 мм рт.ст. и более;
- симптомы коронарной, церебральной или миокардиальной недостаточности;
- регургитация, составляющая 50% от ударного объема и более;
- конечное диастолическое давление в левом желудочке выше 20 мм рт.ст.

После успешного протезирования аортального клапана вазодилататоры нужны только при сохраняющейся систолической дисфункции левого желудочка. ■

*Список литературы находится в редакции*



**О.Д. Остроумова**, В.А. Дудаев, Л.И. Фролова  
 ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава,  
 г. Москва  
 ГКБ №70, г. Москва

## Все ли сартаны одинаковы?

Одними из основных средств, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, являются селективные антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) типа 1. К представителям этого класса относятся лозартан, эпросартан, кандесартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан. При ряде общих свойств (например, механизм действия) между ними имеются и различия, имеющие значение для клинической практики.

АРА являются высокоселективными непептидными соединениями, избирательно блокирующими ангиотензиновые (АТ) рецепторы типа 1 (АТ1). По химической структуре (рис. 1) АРА можно разделить на следующие основные группы:

- Бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан);
- Небифениловые нететразоловые соединения (эпросартан);
- Небифениловые тетразолы (телмисартан);
- Негетероциклические соединения (валсартан).

### Фармакокинетика

По фармакокинетическим свойствам АРА делятся на две группы: активные лекарственные вещества и пролекарства. Телмисартан, эпросартан, валсартан и ирбесартан являются активными лекарственными формами. Кандесартан и лозартан представляют собой пролекарства и становятся активными препаратами после ряда метаболических превращений в печени. У лозартана есть активные метаболиты, которые обладают более сильным и продолжительным действием, чем сами препараты (табл. 1). Поскольку процесс превращения пролекарств в свои активные формы происходит в печени, у пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы он нарушен и, следовательно, эффективность таких лекарственных средств снижается. В то же время эффективность ак-

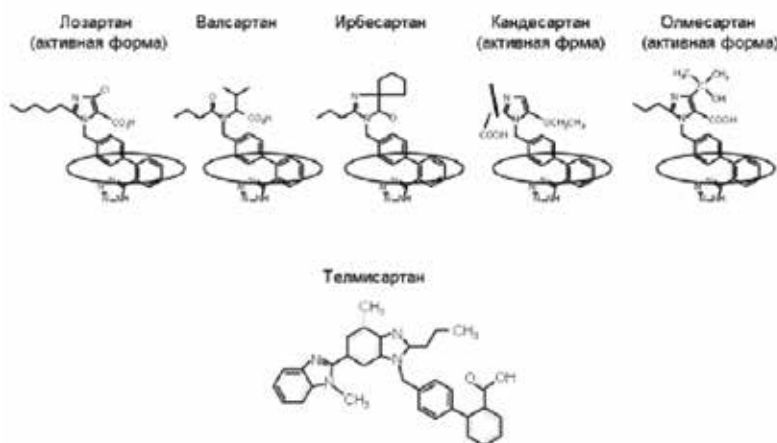


Рисунок 1. Химическая структура препаратов из класса АРА

тивных лекарственных форм у таких больных не изменена. Считается, что именно они должны быть препаратами выбора для лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями печени.

### Активные метаболиты

АТ<sub>1</sub>-блокаторы можно классифицировать и в зависимости от наличия у них активных метаболитов. АТ<sub>1</sub>-блокаторы и их активные метаболиты также различаются в зависимости от характера взаимодействия с АТ<sub>1</sub>-рецепторами (табл. 2). Так, лозартан, эпросартан обратимо связываются с АТ<sub>1</sub>-рецепторами, т.е. являются конкурентными блокаторами рецепторов к ангиотензину. Валсартан, кандесартан, ирбесартан, телмисартан, активный метаболит лозартана EXP-3174, действуют как неконкурентные блокаторы.

### Длительность блокады рецепторов

Различаются препараты и по длительности блокады рецепторов (рис. 2). Так, телмисартан обеспечивает селективную и самую длительную блокаду АТ<sub>1</sub>-рецепторов. Телмисартан не обладает сродством к АТ<sub>2</sub>-рецепторам и к рецепторам к ацетилхолину, аденозину, катехоламинам, дофамину, гистамину, серотонину. Имея двойную бензимидазоловую структуру (см. рис. 1), телмисартан является эффективным и высокоселективным антагонистом АТ<sub>1</sub>-рецепторов к ангиотензину.

Уникальные свойства телмисартана определяют его высокую аффинность к рецепторам и великолепные фармакокинетические свойства. Кроме того, высокая липофильность телмисартана облегчает его проникновение в ткани. Объем распределе-

Таблица 1. Сравнительный фармакокинетический профиль некоторых блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов

Показатель	Телмисартан	Лозартан	Ирбесартан	Кандесартана цилексетил	Эпросартан	Валсартан
Активные метаболиты	Нет	Есть – Е3174	Нет	Кандесартан	Нет	Нет
Биодоступность, %	30–30	~30	60–80	40	13	25
Период полувыведения	~24	6–9	11–15	5–9	5–9	6
Связь с белками, %	>98	99,8	90–92	>99	98	94–97
Дозирование	1 раз	1–2 раза	1 раз	1 раз	1 раз	1 раз

Данные представлены из монографии Б.А. Сидоренко и Д.В. Преображенский, 2001.

Таблица 2. Блокаторы АТ1-рецепторов

Международное название	Патентованное название	Характер антагонизма с ангиотензином II
Лозартан	Козаар	Конкурентный (неконкурентный у EXP-3174)
Валсартан	Диован	Неконкурентный
Ирбесартан	Апровель	Неконкурентный
Эпросартан	Теветен	Конкурентный
Кандесартан	Атаканд	Неконкурентный
Телмисартан	Микардис	Неконкурентный

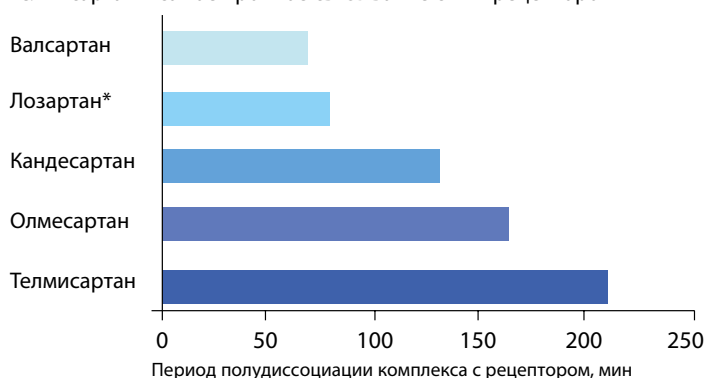
Данные представлены из монографии Б.А. Сидоренко и Д.В. Преображенский, 2001.

ния в организме также различается для разных АРА: например, у телмисартана он значительно больше, чем у других блокаторов АТ1-рецепторов, и составляет примерно 500 л (рис. 3). Большой объем распределения гарантирует, что телмисартан проникает в ткани, блокируя не только системную, но и местную (тканевую) ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Поскольку стимуляция АТ1-рецепторов активирует ряд патологических процессов, в том числе клеточную гипертрофию и фиброз, блокада АТ1 в тканях способствует уменьшению поражения органов-мишеней.

### Период полувыведения

Период полувыведения также различается у разных представителей класса АРА. У телмисартана он самый большой (рис. 4). Клиническое значение данной фармакокинетической характеристики очень велико: именно период полувыведения во многом определяет длительность действия антигипертензивного средства. В клинической практике о длительности действия антигипертензивного препарата судят по отношению остаточной (т.е. через 24 ч.

Телмисартан – самое прочное связывание с АТ1-рецептором



\*Активный метаболит EXP3174  
Kakuta et al. Int J Clin Pharmacol Res 2005; 25: 41–6.

Рисунок 2. Сродство к АТ1-рецептору

после приема последней дозы) к пиковой (максимальное действие, в момент максимальной концентрации препарата в крови) активности. При приеме 1 раз в день телмисартан обеспечивает клинически значимое снижение остаточного (т.е. через 24 ч. после приема последней дозы) систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), сравнимое со снижением АД на пике действия. Так, для дозы 40 мг отношение остаточного к пиковому снижению АД составляет 66% (САД) и 100%

(ДАД), а для дозы 80 мг – 92% (САД) и 100% (ДАД). Для эффективного действия в течение 24 ч. необходимо, чтобы к концу 24-часового периода действия сохранялось не менее 50% пиковой активности. Длительность действия более 24 ч. представляется желательной, так как многие пациенты случайно запаздывают с приемом очередной дозы, а то и вовсе забывают ее принять. Крайне важна эта «сверхдлительность» действия (более 24 ч.) и для борьбы с утренними подъемами АД, что будет подробнее рассмотрено далее. Если антигипер-

тензивный препарат не сохраняет в полной мере свою эффективность на всем протяжении периода действия, то в результате в утренние часы АД может не контролироваться, даже если офисное АД нормальное.

**Выведение**

Пути выведения из организма – еще одно отличие АРА между собой. Препараты, основной путь выведения которых с желчью и калом (например, телмисартан), не требуют коррекции дозы у больных с почечной недостаточностью. Так, в отличие от других АРА, только 1% телмисартана экскретируется почками. У других АРА через почки выводится до 50% введенной дозы (рис. 5, 6).

**Возраст**

Фармакокинетика телмисартана у пожилых (65 лет и старше) не отличается от кинетики у более молодых пациентов; препарат не кумулирует. Из этого следует, что возрастные изменения функции печени не влияют на клиренс телмисартана. Хотя у женщин плазменная концентрация телмисартана выше, это не влияет на его антигипертензивное действие и не увеличивает риск побочных эффектов.

**Метаболизм**

Следует обратить внимание, что телмисартан не метаболизируется цитохромом печени Р-450, ферментом, необходимым для окислительного метаболизма многих лекарств. Таким образом, он практически не взаимодействует с препаратами, метаболизирующимися по этому механизму. Это крайне важный факт для клинической практики, поскольку, по зарубежным данным, среди пациентов, умерших в результате побочных действий лекарственных средств (а это 4% от всех летальных исходов!), приблизительно 30% умерли в результате их взаимодействия.

**Продолжительность действия и суточные ритмы**

Среди многих важных особенностей телмисартана особое внимание следует уделить его очень большой продолжительности действия, превышающей 24 ч. Как известно, АД снижается во время сна и быстро повышается перед пробуждением. Максимальные значения отмечаются после пробуждения и начала повседневной активности. Именно на время утреннего подъема АД и приходится максимальное число различных сердечно-сосудистых осложнений. Так, показано, что большая часть (68%) ишемических эпизодов происходит в период с 07:30 до 19:30 ч. с пиком в утренние часы и меньшим пиком в вечерние часы, что совпадает с частотой развития инфарктов миокарда и внезапной смерти. Такой же характер имеет и суточный ритм приступов стенокардии. Суточный ритм вариантной стенокардии

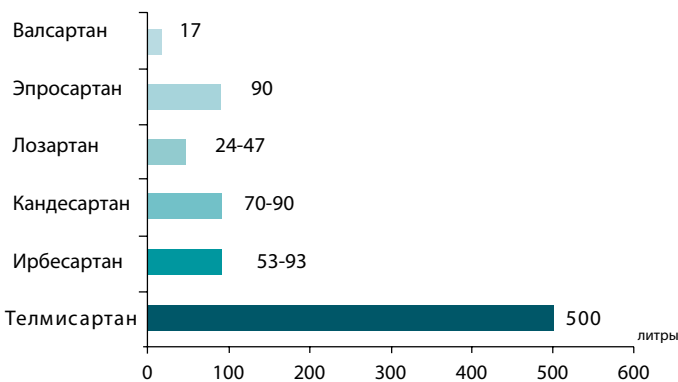


Рисунок 3. Объем распределения АРА

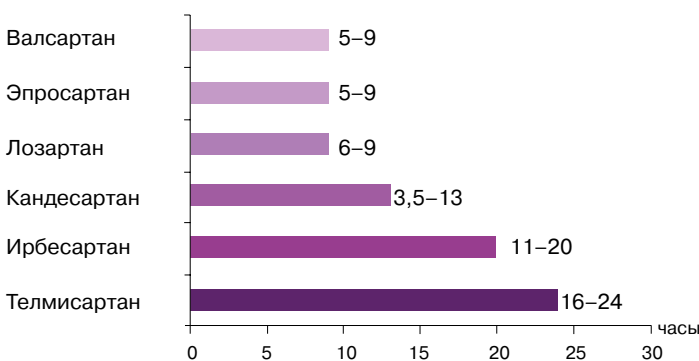


Рисунок 4. Период полувыведения

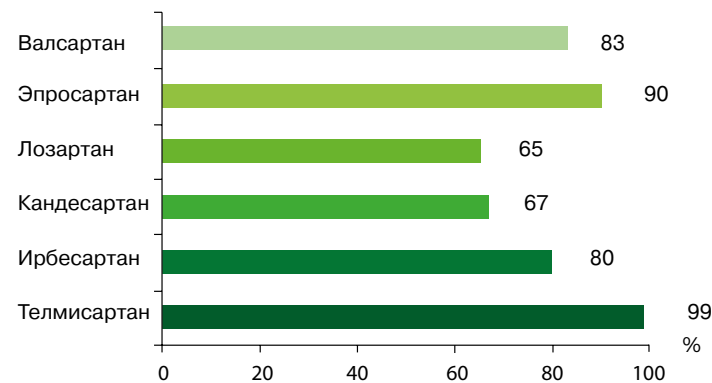
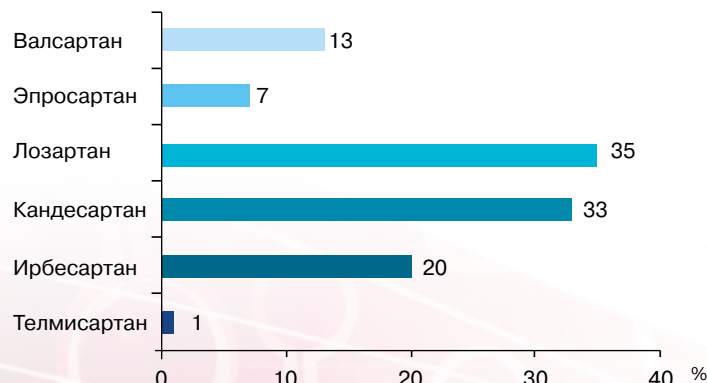


Рисунок 5. Печеночная элиминация



Данные представлены из монографии Б.А.Сидоренко и Д.В.Преображенский, 2001.

Рисунок 6. Почечная экскреция

также характеризуется пиком (p<0,05) суточная зависимость: в утренние часы. В одном из ретроспективных анализов (94 случая внезапной сердечной смерти) выявлена достоверная суточная зависимость: пик сердечных смертей приходился на утро, в период с 09:00 до 12:00 ч., а наименьшее число – на вечер (18:00–21:00).

Отмечена еще более тесная взаимосвязь с временем пробуждения: в первые 3 ч. после пробуждения риск повышался в 2,6 раза по сравнению с другим временем суток. По данным из мета-анализа 31 исследования, в которых сообщалось о времени возникновения инсультов у 11 816 пациентов, в период 06:00–12:00 ч. вероятность развития инсульта была на 79% выше, чем в другие часы. При этом в утренний период повышалась вероятность всех трех типов нарушения мозгового кровообращения.

В предутренний период происходит процентное изменение гемодинамических, электролитных и гормональных показателей (рис. 7). Активация РААС вносит значимый вклад в формирование утреннего подъема АД – в 10–20 раз по сравнению с другими патофизиологическими механизмами.

Утренний подъем АД вызывает нагрузку на сердечно-сосудистую систему, приводя к поражениям органов-мишеней и патологическим реакциям. Например, в исследовании у 507 нелеченых больных с артериальной гипертензией (АГ) величина утреннего подъема АД имела положительную корреляцию с массой миокарда левого желудочка. У 113 больных АГ и с хронической почечной недостаточностью, которых наблюдали в течение 3 лет, снижение скорости клубочковой фильтрации сильно коррелировало с величиной утреннего САД, измеренного методом домашнего мониторинга АД ( $r=0,64$  по сравнению с  $r=0,43$  для офисного САД). В исследовании у 170 больных сахарным диабетом (СД) типа 2 показано, что АГ в утренние часы (по данным домашнего мониторинга АД) связана с достоверно более высокой частотой протеинурии. Связи офисного АД с протеинурией выявлено не было. Аналогичные результаты получены у больных СД типа 1.

К сожалению, даже если офисное АД нормальное, в ранние утренние часы АД часто бывает повышенным. Так, проведен анализ АД методом мониторинга АД в домашних условиях (исследование АСАМРА) в Испании у 290 леченых больных с АГ, а также исследование утренней АГ J-MORE (Jichi Morning-Hypertension Research) у 1027 леченых больных с АГ. Оба исследования продемонстрировали, что у 60% больных АГ, у которых лечение представляется достаточно эффективным, в утренние часы АД остается повышенным.

Благодаря длительному периоду полувыведения и прочному и длительному связыванию с АТ1-рецептором телмисартан значительно эффективнее других антигипертензивных препаратов снижает АД в ранние утренние часы. Так, например, телмисартан в дозе 80 мг обеспечивает более выраженное снижение САД

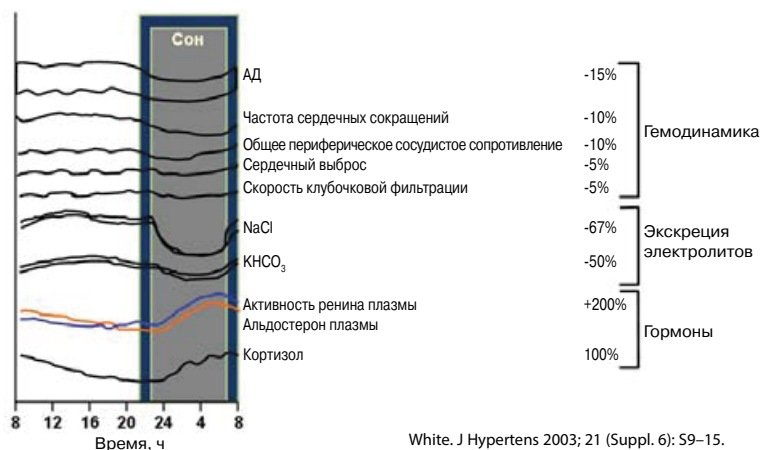


Рисунок 7. Суточные ритмы некоторых физиологических параметров

Мощное снижение АД в ранние утренние часы\*  
Данные двух независимых исследований с обязательным титрованием дозы

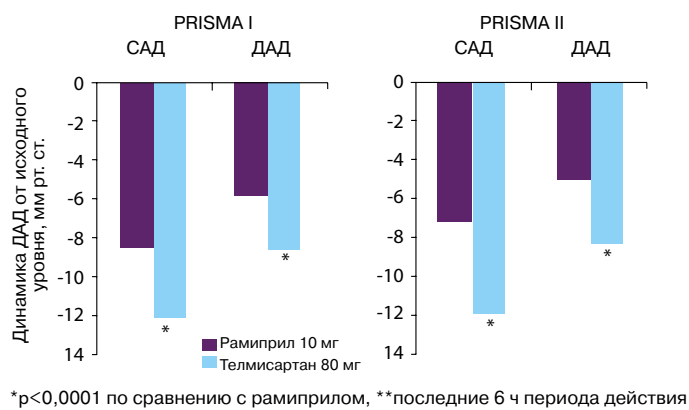


Рисунок 8. Телмисартан по сравнению с рамиприлом

Мощное снижение ДАД в течение 24 ч

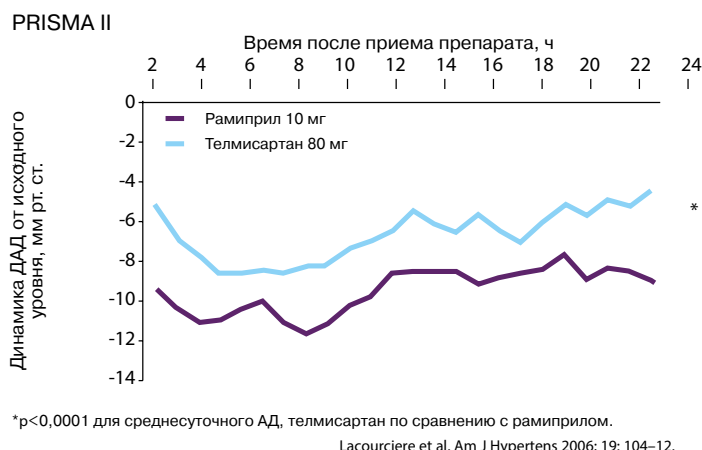


Рисунок 9. Телмисартан по сравнению с рамиприлом

и ДАД в последние 6 ч. периода действия по сравнению с рамиприлом 10 мг. Было проведено 2 независимых 14-недельных исследований с фиксированной дозой препаратов – PRISMA I и II (проспективное рандомизированное исследование без-

опасности и эффективности Микардиса по сравнению с рамиприлом). В исследование PRISMA I, проведенном в Европе и Южной Африке, был включен 801 пациент. В исследование PRISMA II, проведенном в США и Канаде, были включены 812

пациентов. Больные начинали прием телмисартана в дозе 40 мг или рамиприла 2,5 мг, затем через 2 нед. проводилось обязательное титрование до 80 мг телмисартана и 5 мг рамиприла. Через 8 нед. дозу рамиприла увеличивали до 10 мг. АД оценивали методом суточного мониторирования АД. Помимо лучшего эффекта в предутренний период, в обоих исследованиях телмисартан достоверно превосходил рамиприл в целом за сутки, а также в отдельные временные интервалы: утро (06:00–11:59), день (06:00–21:59) и ночь (22:00–05:59; рис. 8, 9).

### Применение у пациентов из групп высокого риска

Несмотря на схожесть показаний к различным представителям класса сартанов (АГ, хроническая сердечная недостаточность и др.), между ними также имеются принципиальные различия, например, возможности их применения у пациентов высокого риска развития осложнений (больные с ишемической болезнью сердца – ИБС, клиническими проявлениями атеросклероза периферических артерий, перенесшие инсульт, с наличием СД, с органическими поражениями) без сердечной недостаточности. Такое показание имеет лишь телмисартан благодаря результатам крупномасштабного исследования ONTARGET (The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial).

В исследовании изучали влияние телмисартана, рамиприла и их комбинации на частоту сердечно-сосудистых событий и клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории больных. Наличие клинических проявлений сердечной недостаточности было критерием исключения. Всего в исследовании приняли участие более 25 тыс. (!) больных, срок наблюдения составил в среднем 5 лет. После рандомизации в рамках двойного слепого метода 8576 больных получали рамиприл в дозе 10 мг, 8542 пациента – телмисартан в дозе 80 мг, а 8502 больных – оба препарата в указанных дозах дополнительно к ранее проводимой терапии. В качестве первичной конечной точки была выбрана комбинация

следующих неблагоприятных событий – смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация в связи с сердечной недостаточностью.

В результате проведенного исследования отмечено возникновение одного из перечисленных неблагоприятных событий (т.е. первичная конечная точка) в группе телмисартана у 16,7%, в группе рамиприла у 16,5% пациентов, достоверных различий между группами не отмечено. Следовательно, телмисартан продемонстрировал высокую эффективность при лечении пациентов высокого риска. Следует подчеркнуть, что в этом исследовании участвовали не только пациенты с АГ, но и лица с нормальным исходным АД.

Исследование TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardio-vascular Disease) является частью глобальной программы ONTARGET и было специально организовано для изучения эффективности телмисартана у больных высокого риска, которые из-за непереносимости не могут принимать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В исследование были включены почти 6 тыс. больных с установленной ранее непереносимостью ИАПФ, получавших современную доказанную терапию, которых рандомизировали на 2 группы – телмисартана 80 мг (n=2954) и плацебо (n=2972). Первичная конечная точка в данном исследовании также была комбинированной – смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация по поводу сердечной недостаточности. Средняя продолжительность исследования была такой же, как и в исследовании ONTARGET. Результаты свидетельствуют о том, что в группе телмисартана частота неблагоприятных событий, составляющих первичную точку, была 15,7%, тогда как в группе плацебо – 17,0%. Однако следует подчеркнуть, что группа плацебо – это группа, получавшая современную доказанную терапию, как уже было сказано выше. При этом одна из вторичных конечных точек – сумма смертей от сердечно-

сосудистых причин, инфарктов миокарда и инсультов – была у 13,0% больных, принимавших телмисартан, и у 14,8% пациентов группы плацебо, что оказалось достоверно меньше. Кроме того, больные, получавшие телмисартан, достоверно реже госпитализировались по сердечно-сосудистым причинам – на 15% (p=0,028). Естественно, телмисартан продемонстрировал хорошую толерантность у больных с непереносимостью ИАПФ.

По результатам исследования ONTARGET/TRANSCEND в октябре 2009 г. FDA (США) одобрило применение телмисартана для снижения риска инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин у больных старше 55 лет с высоким сердечно-сосудистым риском, которые не способны принимать ИАПФ. В ноябре 2009 г. Европейская комиссия (ЕМЕА) зарегистрировала новое показание для телмисартана. Телмисартан рекомендуется для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости у больных с клиническими проявлениями атеротромботических заболеваний (ИБС, инсульт, поражение периферических артерий) и СД типа 2 с документированными органическими поражениями.

### Выводы

Таким образом, в настоящее время АРА являются одним из основных классов препаратов для лечения АГ. Телмисартан является первым и единственным препаратом из класса АРА, получившим в России официально зарегистрированное показание – снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Дифференцированный выбор телмисартана среди других препаратов для лечения АГ и его самое широкое использование в ежедневной практике кардиолога и терапевта позволят повысить эффективность лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и снизить смертность в данной группе пациентов.

*Индекс лекарственных препаратов:* Телмисартан: Микардис® (Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ) ■





ОО «Медицинское объединение профессионального роста»  
Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан  
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК  
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

# IX Международный конгресс 2016 «Человек и Лекарство – Казахстан»

Мастер-классы,  
круглые столы,  
симпозиумы

**16 мая**  
г. Кызылорда

**18 мая**  
г. Усть-  
Каменогорск

**20 мая**  
г. Павлодар

**23 мая**  
г. Уральск

**25 мая**  
г. Актобе

**27 мая**  
г. Караганда



## Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,  
антибиотикотерапия, гастроэнтерология,  
неврология, терапия

Генеральный спонсор:



Организатор:





**Н.М. Никитина**, И.А. Афанасьев, Т.А. Романова, А.П. Ребров  
ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Минздрава России, г. Саратов

## Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения

Цель исследования – изучение частоты и структуры коморбидных состояний у двух групп больных ревматоидным артритом (РА) в разные годы наблюдения.

Структура коморбидности изучена у больных РА, в разные годы находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов). В исследовании включали пациентов, получавших терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) в стабильной дозе в течение 3 мес. и более. Проводили анкетирование, объективный осмотр больных, учитывали данные амбулаторной карты. 1-я группа включала 201 больного, обследованного в 2006–2007 гг., 2-я группа – 328 больных, обследованных в 2012–2013 гг.

В 1-й группе наличие коморбидных заболеваний установлено у 67,2% пациентов, во 2-й группе – у 86,6%. Сочетание от 2 до 5 заболеваний чаще наблюдалось у обследованных в 2012–2013 гг. (66,9%), чем у обследованных в 2006–2007 гг. (57%). У пациентов обеих групп наиболее часто выявлялись артериальная гипертензия – АГ (60 и 57,7% пациентов соответственно) и остеоартроз – ОА (71,1 и 50,7%). Из коморбидных заболеваний у больных РА наиболее часто встречались поражения желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (97,8 и 80,3% соответственно), инфекции мочевыводящих путей (22,4 и 19,7%).

Частота коморбидной патологии у больных РА остается высокой. Среди коморбидных заболеваний преобладают АГ, заболевания ЖКТ и ОА.

Для всесторонней оценки состояния больного, страдающего одновременно несколькими заболеваниями, необходимо учитывать их взаимное влияние. В настоящее время изучение коморбидности выделено в отдельное научное направление. В литературе достаточно полно представлена точка зрения, в соответствии с которой комплекс заболеваний, имеющих у конкретного пациента, следует рассматривать с позиции коморбидности, или мультиморбидности [1, 2]. При изучении коморбидности какое-либо заболевание, имеющееся у определенной когорты пациентов, выделялось в качестве «основного», или «индексного», а другие заболевания расценивались как «второстепенные», с позиций патогенетической связи с ним, т.е. как сопутствующие заболевания либо осложнения. В соответствии с новой парадигмой следует изучать весь

комплекс заболеваний, имеющих у конкретного пациента, как равноправные состояния, хронологически и патогенетически взаимосвязанные и способные влиять на качество жизни и прогноз [2, 3].

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространенных воспалительных заболеваний суставов. Так, в 2011 г. в Российской Федерации зарегистрировано 279 991 больных РА [4]. В Саратовской области, по данным официальной статистики, в 2013 г. было 4303 больных РА, что составляет 2,7% всех зарегистрированных пациентов с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани.

В настоящее время возможности патогенетической терапии РА значительно расширились благодаря внедрению нового поколения лекарственных средств, цитостатических препаратов и генно-инженерных

биологических препаратов (ГИБП). Однако, по данным проспективных наблюдений [5, 6], существенно увеличения продолжительности жизни пациентов не произошло. Определенный вклад в эту ситуацию вносит наличие у большинства пациентов с РА коморбидных заболеваний. На 1-м месте по значимости среди коморбидных состояний находится патология сердечно-сосудистой системы. В то же время поражение любых других органов и систем способствует ухудшению качества жизни больных, создает трудности для подбора адекватной терапии РА. Так, эрозивное поражение желудка или двенадцатиперстной кишки существенно ограничивает применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК) у больных РА. Хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей

с частыми обострениями являются препятствием для проведения активной иммуносупрессивной терапии ГК и цитостатическими препаратами.

Хронические тяжелые заболевания печени, почек, злокачественные новообразования делают невозможным назначение ГИБП, ограничивают применение ГК и базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) у больных, нуждающихся в проведении программной иммуносупрессивной терапии.

Наличие у пациента нескольких коморбидных заболеваний зачастую ведет к вынужденной полипрагмазии. При этом неизбежно нарастает риск развития и взаимного потенцирования нежелательных реакций (НР) из-за фармакологической несовместимости многих препаратов, что существенно ограничивает возможности терапии, увеличивает ее стоимость и снижает эффективность [7, 8].

**Цель** исследования – изучение частоты и особенностей коморбидных заболеваний, их сравнительная оценка у двух групп больных РА в разные годы наблюдения.

#### Материал и методы

В исследование включено две группы больных РА (сплошные выборки), проходивших стационарное

лечение в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов) в разные годы. Характеристика больных двух групп представлена в табл. 1. В 1-ю группу вошел 201 пациент, обследованный в 2006–2007 гг., во 2-ю группу – 328 больных, проходивших обследование и лечение в 2012–2013 гг. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу (женщины составляли 85,1 и 82,6% соответственно), продолжительности РА (в обеих группах преобладали пациенты с продолжительностью заболевания от 3 до 10 лет). На момент включения в исследование ранняя стадия РА имела у 26,8% пациентов 1-й группы и у 24,1% 2-й группы.

У 150 больных 1-й и 268 больных 2-й группы проводилось количественное определение уровня ревматоидного фактора (РФ) в плазме крови. Уровень антител к модифицированному цитруллинированному виментину (anti-MCV) исследован соответственно у 8,9 и 69,5% больных. Как в 2006–2007 гг., так и в 2012–2013 гг. большинство пациентов были серопозитивны по РФ (81,5 и 82,7% соответственно). Anti-MCV в повышенном титре имелись у 38,9 и 23,2% пациентов. Внесуставные проявления РА выявлены у 40,3% больных в 2006–2007 гг. и у 35,3% в 2012–2013 гг.

Обследование включало оценку активности заболевания с использованием индекса DAS28, рентгенографию пораженных суставов, общий и биохимический анализы крови, определение индекса Чарльсона для количественной оценки коморбидного статуса и 10-летней выживаемости [9].

В 2012–2013 гг. БПВП получали 95,1% больных, а ранее, в 2006–2007 гг., – лишь 64%. Основными БПВП были и остаются метотрексат (75 и 84,5% больных) и сульфасалазин (8 и 5,2%).

Большинство пациентов (60,9% больных 1-й группы и 67,9% 2-й группы) длительно принимали ГК в дозе >10 мг/сут. (в пересчете на преднизолон).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладной программы Microsoft Excel и Statistica 8.0. В исследование включали только пациентов, подписавших информированное согласие. Протокол обследования был утвержден этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

#### Результаты

В 2006–2007 гг. коморбидные заболевания были выявлены у 135

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА, обследованных в разные годы

Показатель	1-я группа (2006–2007 гг.; n=201)		2-я группа (2012–2013 гг.; n=328)	
	n	%	n	%
Женщины/мужчины	171/30	85,1/14,9	271/57	82,6/17,4
Возраст, годы:				
средний	52,6±11,1	–	54,6±12,6	–
19-40	26	12,9	39	11,9
41-50	56	27,9	60	18,3
51-60	72	35,8	120	36,6
>60	47	23,4	109	33,2
Продолжительность РА:				
средняя	8,8±8,2	–	10,4±9,8	–
<6 мес.	10	4,9	17	5,2
6 мес. – 2 года	44	21,9	62	18,9
3–10 лет	82	40,8	132	40,2
>10 лет	65	33,3	117	35,7
Серопозитивный РА:				
по РФ	150 из 184	81,5	268 из 324	82,7
по anti-MCV	7 из 18	38,9	53 из 228	23,2
Внесуставные проявления РА	81	40,3	117	35,7

(67,2%) обследованных, причем 57% из них имели 2 и более заболеваний. В 2012–2013 гг. коморбидные заболевания отмечены у 284 (86,6%) пациентов, у 66,9% из которых наблюдалось сочетание нескольких коморбидных состояний.

В табл. 2 представлена частота отдельных коморбидных заболеваний у больных РА, обследованных в разные годы. Как в 2006–2007 гг., так и в 2012–2013 гг., ведущее место в структуре коморбидных заболеваний занимала кардиоваскулярная патология. Так, артериальная гипертензия (АГ) отмечена у 60% пациен-

тов в 2006–2007 гг. и у 57,7% больных в 2012–2013 гг. Встречаемость различных форм ишемической болезни сердца (ИБС) была сопоставима в двух группах и составила 28,9 и 30,9% соответственно. У больных РА, обследованных в 2012–2013 гг., имеющих ИБС, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе встречался чаще, чем у обследованных в 2006–2007 гг. (12,6 и 2,9% соответственно;  $p=0,05$ ). Это может объясняться большей продолжительностью ИБС у больных РА, включенных в исследование в 2012–2013 гг. Напротив, ишемический инсульт (ИИ) в анамнезе

реже встречался у обследованных в 2012–2013 гг., чем у обследованных в 2006–2007 гг. (1,2 и 5,9% больных соответственно;  $p<0,05$ ).

На 2-м месте по частоте у больных РА стоит хроническая патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 97,8% (2006–2007 гг.) и 80,3% (2012–2013 гг.). При этом частота различных заболеваний ЖКТ у больных РА двух групп была сопоставима: заболевания желудка или двенадцатиперстной кишки выявлены у 38,5 и 45,6% больных, хронический холецистит – у 37,8 и 27,1%, хронический колит – у 15,6 и 8,8%, хронический

Таблица 2. Структура коморбидной патологии у больных РА, обследованных в разные годы

Показатель	1-я группа (2006–2007 гг.; n=135)		2-я группа (2012–2013 гг.; n=284)	
	n	%	n	%
Патология сердечно-сосудистой системы:				
ИБС,	39	28,9	88	30,9
в том числе:				
ИМ в анамнезе	4	2,9	12	12,6*
АГ	81	60,0	164	57,7
ИИ в анамнезе	8	5,9	2	1,2*
Патология пищеварительной системы	132	97,8	228	80,3
Другие заболевания суставов, в том числе:	98	72,6	153	53,9
генерализованный ОА	96	71,1	144	50,7
подагра	2	1,5	9	3,2*
Заболевания мочевыводящих путей	33	22,4	56	19,7
Эндокринная патология:				
СД	5	3,7	22	7,8*
аутоиммунный тиреоидит	14	10,4	32	11,3
Заболевания органов дыхания, в том числе:	29	21,5	27	9,5
ХОБЛ	24	17,8	14	4,9*
БА	5	3,7	6	2,1
Варикозная болезнь	16	11,8	34	11,8
Онкологическая патология	1	0,7	6	2,1*

**Примечание.** Здесь и в табл. 3: \* –  $p<0,05$  (при сравнении показателей в 1-й и 2-й группе).

Таблица 3. Индекс Чарльсона у больных РА, имеющих сопутствующую патологию, в разные годы наблюдения

Показатель	1-я группа (2006–2007 гг.; n=201)		2-я группа (2012–2013 гг.; n=328)	
	n	%	n	%
0	18	8,9	32	9,8
1	38	18,9	38	11,6
2	60	29,9	68	20,7
3	51	25,4	75	22,9
4	28	13,9	58	17,7
5	4	1,9	37	11,3*
>5	2	0,9	18	5,5*

вирусный гепатит – у 5,9 и 5,1% соответственно.

В обеих группах была довольно высока доля пациентов с генерализованным остеоартрозом (ОА) – 71,1 и 50,7% соответственно. При этом у больных молодого возраста (моложе 40 лет) ОА встречался крайне редко – в 2,2 и 1,8% случаев. Сочетание РА с подагрическим артритом наблюдалось относительно редко, при этом частота у одного больного воспалительного и метаболического заболевания суставов за последние годы увеличилась в 2 раза – с 1,5 до 3,2% ( $p < 0,05$ ).

Частота заболеваний органов дыхания у обследованных в 2012–2013 гг. была несколько меньше, чем у обследованных в 2006–2007 гг. Так, если частота бронхиальной астмы (БА) у больных РА была сопоставима в обеих группах (3,7 и 2,1%, соответственно;  $p > 0,05$ ), то частота хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в последние годы несколько снизилась (17,8 и 4,9%;  $p < 0,05$ ), что может быть связано с более качественной диагностикой данной патологии с учетом существующих диагностических критериев.

В 2012–2013 гг. чаще выявлялась эндокринная патология, главным образом за счет нарастания удельного веса больных сахарным диабетом – СД (3,7 и 7,8%;  $p < 0,05$ ). Это может быть связано с тем, что 67,9% пациентов этой группы принимали ГК в низких дозах, тогда как среди обследованных в 2006–2007 гг. число получавших ГК было меньше (60,9%). Частота аутоиммунного тиреоидита у больных РА существенно не изменилась – 10,4 и 11,3% соответственно ( $p > 0,05$ ).

Воспалительные заболевания мочевыводящих путей в 2006–2007 гг. и 2012–2013 гг. имели примерно одинаковый удельный вес в структуре коморбидности (24,4 и 19,7% соответственно;  $p > 0,05$ ). Частота злокачественных новообразований была достоверно больше у больных 2-й группы (0,7% и 2,1;  $p < 0,05$ ).

Средние показатели индекса Чарльсона, применяемого для расчета 10-летней выживаемости с учетом возраста и наличия коморбидной патологии, были сопоставимы у пациентов обеих групп: в 1-й группе этот

индекс составил 1 [2; 3], во 2-й – 2 [2; 4] ( $p > 0,05$ ; табл. 3).

Удельный вес больных с 10-летней выживаемостью  $< 21\%$  (индекс Чарльсона  $\geq 5$ ) был существенно выше среди обследованных в 2012–2013 гг. по сравнению с обследованными в 2006–2007 гг. (2,8 и 16,8% соответственно;  $p < 0,05$ ), что может быть связано с нарастанием числа больных, имеющих множественную коморбидную патологию. Значения данного индекса в обеих группах коррелировали с возрастом пациентов ( $r = 0,56$  в 1-й группе и  $r = 0,81$  во 2-й;  $p < 0,05$ ). Связи между величиной индекса Чарльсона и продолжительностью РА не выявлено ( $r = 0,13$  и  $r = 0,16$  соответственно).

### Обсуждение

Несмотря на успехи, достигнутые за последние годы, лечение РА остается сложной задачей. Даже в условиях внедрения в клиническую практику новых высокоэффективных БПВП и ГИБП, позволяющих существенно замедлить темпы прогрессирования поражения суставов, улучшить качество жизни больных удается не всегда. В ряде случаев именно тяжелое течение сопутствующей патологии является причиной инвалидизации или преждевременной смерти пациентов.

Согласно данным проведенного анализа, у больных РА частота сопутствующей патологии остается высокой: 67,2% у обследованных в 2006–2007 гг. и 86,6% у обследованных в 2012–2013 гг. Отмечено увеличение числа больных, имеющих сочетание нескольких коморбидных состояний, что создает дополнительные трудности при подборе терапии, увеличивая риск развития НР.

Известно, что хроническое воспаление при РА повышает вероятность развития кардиоваскулярной патологии [10–12]. В структуре коморбидных состояний у наших пациентов преобладала кардиоваскулярная патология, прежде всего АГ, что согласуется с результатами других исследований [3].

Т.В. Попковой и соавт. [12] показано, что частота развития клинических проявлений атеросклероза у пациентов с РА значительно выше, чем у лиц группы контроля. Извест-

но, что риск возникновения ИМ (как фатального, так и нефатального) выше у больных РА по сравнению с общей популяцией (ОР 1,63; 95% ДИ 1,34–2,00). Напротив, не выявлено значительного повышения риска инсульта у больных РА (ОР 1,14; 95% ДИ 0,86–1,51) [13]. В нашем исследовании различные клинические формы ИБС отмечены у 28,9% (2006–2007 гг.) и 30,9% (2012–2013 гг.) больных РА, имеющих сопутствующую патологию. У обследованных в 2012–2013 гг., имеющих ИБС, ИМ в анамнезе, стенокардия высокого функционального класса встречалась чаще, чем у обследованных в 2006–2007 гг., в то время как больных с ИИ в анамнезе было меньше.

У больных РА на 2-м месте по частоте находится патология ЖКТ. Безусловно, наличие хронических заболеваний ЖКТ, особенно эрозивного или язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, является сдерживающим фактором при назначении НПВП таким пациентам.

На 3-м месте среди коморбидных состояний оказались другие заболевания суставов, прежде всего ОА. Сегодня существует достаточно данных, основанных на клиническом опыте и результатах научных исследований, свидетельствующих о частом сочетании ОА с различной соматической патологией [14].

Сочетание РА с подагрическим артритом наблюдалось относительно редко, что согласуется с данными литературы, указывающими на низкую распространенность подагры у больных РА по сравнению с общей популяцией [15]. При этом частота у одного больного воспалительного и метаболического заболевания суставов за последние годы увеличилась в 2 раза.

Известно, что у больных РА повышен риск инфекционных заболеваний [16]. Согласно полученным нами данным, хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей, обострение которых создает сложности при подборе базисной терапии, выявлялись у наших пациентов также достаточно часто.

В последние годы среди больных РА наблюдается нарастание доли пациентов с СД, что может быть связа-

но с сохранением высокой частоты использования ГК.

Хронический вирусный гепатит имелся у 5,1 и 5,9% обследованных. У 0,7 и 2,1% пациентов отмечались злокачественные новообразования различной локализации. Указанные состояния также имеют важное клиническое значение при ведении больных РА, поскольку в значительной

мере определяют жизненный прогноз и создают препятствия для назначения ГИБП.

Наличие коморбидной патологии – значимый фактор, влияющий на прямые медицинские затраты при лечении больных РА, наряду с медицинскими расходами, медицинской страховкой, возрастом пациента и затратами на терапию БПВП [8].

### Заключение

Таким образом, частота коморбидной патологии у больных РА остается высокой. В структуре коморбидных состояний по-прежнему преобладают АГ, заболевания ЖКТ и ОА. Наличие коморбидной патологии влияет на течение РА, затрудняя подбор базисной терапии и снижая ее эффективность. ■

### Список литературы

1. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. и др. Коморбидность. Вестник семейной медицины 2011; (3): 40–7. [Vertkin A.L., Rumyantsev M.A., Skotnikov A.S., et al. Comorbidity. Vestnik semeinoi meditsiny 2011; (3): 40–7. (In Russ.)].
2. Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (4): 362–5. [Gordeev A.V., Galushko E.A., Nasonov E.L. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2014; 52 (4): 362–5. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-362-365>.
3. Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В. и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (3): 283–9. [Panafidina T.A., Kondrat'eva T.V., Gerasimova E.V., et al. Comorbidity in rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2014; 52 (3): 283–9. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-283-289>.
4. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России. Научно-практическая ревматология. 2014; 50 (1): 5–7. [Balabanova R.M., Erdes Sh.F. Rheumatic diseases in the adult population in federal districts of Russia. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2014; 50 (1): 5–7. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-5-7>.
5. Boers M., Dijkmans B., Gabriel S., et al. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis. Targeting cardiovascular comorbidity. Arthritis Rheum. 2004 Jun; 50 (6): 1734–9. doi: 10.1002/art.20306.
6. Ward M.M. Recent improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: better outcomes or different study design? Arthritis Rheum. 2001 Jun; 44 (6): 1467–9. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1467::AID-ART243>3.0.CO;2-6.
7. Мясоедова Е.Е. Роль традиционных факторов риска, хронического аутоиммунного воспаления и фармакотерапии в развитии сердечно-сосудистых нарушений при ревматоидном артрите. Вестник Ивановской медицинской академии. 2013; 18 (1): 57–64. [Myasoedova E.E. The role of traditional risk factors, chronic autoimmune inflammation and pharmacotherapy in the development of cardiovascular disorders in rheumatoid arthritis. Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii. 2013; 18 (1): 57–64. (In Russ.)].
8. Osiri M., Sattayasomboon Y. Prevalence and out-patient medical costs of comorbid conditions in patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2013 Dec; 80 (6): 608–12. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.01.013. Epub 2013 Jul 1. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.01.013.
9. Charlson M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987; 40 (5): 373–83. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
10. Sattar N., McCrory D.W., Capell H., McInnes I.B. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerated vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation. 2003 Dec 16; 108 (24): 2957–63.
11. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S., et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2005 Mar; 52 (3): 722–32. doi: 10.1002/art.20878.
12. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы. Consilium medicum. 2008; 10 (11): 128–35. Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Aterotromboz at autoimmune diseases: current state of a problem. Consilium medicum. 2008; 10 (11): 128–35. (In Russ.)].
13. Tevy I., Fautrel B., Barnetche T., Schaeffer T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. Clin Exp Rheumatol. 2008 Jul–Aug; 26 (4): 673–9.
14. Kadam U.T., Jordan K., Croft P.R. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. Ann Rheum Dis. 2004 Apr; 63 (4): 408–14. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.007526>.
15. Jebakumar A.J., Udayakumar P.D., Crowson C.S., Matteson E.T. Occurrence of gout in rheumatoid arthritis: it does happen! A population-based study. Int J Clin Rheumatol. 2013 Aug; 8 (4): 433–7.
16. Franklin J., Tunt M., Bunn D., et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. Ann Rheum Dis. 2007 Mar; 66 (3): 308–12. Epub 2006 Sep 19. doi: 10.1136/ard.2006.057265.

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.*

**Никитина НМ, Афанасьев ИА, Романова ТА, Ребров АП. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения. Современная ревматология. 2015;(1):39–43.**

# КАРДИОМАГНИЛ

ацетилсалициловая кислота 150 мг

## Дарим Вам время



### СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

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

### ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

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

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

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

Takeda



**И.И. Ермакович**  
Медицинский центр здоровья, г. Харьков

## Мельдоний в лечении больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией

Патогенетической основой ишемической болезни сердца (ИБС) является ишемия миокарда, которая возникает по причине дисбаланса между доставкой кислорода и потребностью в нем миокарда, а в случае стабильной стенокардии – как результат ограничения коронарного кровотока вследствие выраженного, а иногда критического сужения одной или нескольких ветвей коронарных артерий атеросклеротической бляшкой. Персистирующая ишемия миокарда и стенокардия не только влияют на качество жизни пациента, но и являются предикторами неблагоприятного исхода. Поиск оптимальных подходов в лечении ИБС остается очень важной проблемой, несмотря на безусловные успехи, достигнутые в последние десятилетия в теоретической и практической кардиологии.

В отношении контроля симптомов стабильной стенокардии доказана эффективность трех основных классов лекарственных препаратов, обладающих гемодинамическим действием, – нитратов, бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция. Однако даже при достижении полного гемодинамического эффекта назначение препаратов со сходным механизмом действия не приводит к улучшению – 66% больных со стенокардией оценивают качество своей жизни как неудовлетворительное и только 17% больных не ощущают ангинозных болей. В условиях исчерпанного терапевтического резерва гемодинамически активных антиангинальных препаратов возможным выходом представляется использование путей оптимизации энергообеспечения миокарда. Данные о положительном опыте применения метаболических средств в лечении ИБС зафиксированы в рекомендациях по лечению стабильной стенокардии Европейского общества кардиологов и Украинской ассоциации кардиологов.

Доказано, что в условиях ишемии мельдония дигидрат (или мельдоний) восстанавливает баланс между доставкой кислорода и потребностью в нем клетки, устраняет нарушение транспорта аденозинтрифосфата, одновременно активируя альтернативный механизм энергоснабжения – гликолиз, который не требует дополнительного потребления кислорода, что в итоге способствует восстановлению энергетического баланса клеток.

Целью данной работы было оценить клиническую эффективность мельдония дигидрата (препарат **Вазопро**<sup>®</sup> производства фармацевтической компании «Фармак», Украина) в лечении больных ИБС, страдающих артериальной гипертензией (АГ).

### Материалы и методы

Обследовано 42 пациента в возрасте от 36 до 55 лет (средний возраст 46,2±2,2 года) с доказанной ИБС, которые страдали стабильной стенокардией напряжения II и III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ас-

социации кардиологов, из них 30 мужчин и 12 женщин. Стабильная стенокардия II ФК диагностирована у 26 (61,9%) больных, III ФК – у 16 (38,1%) обследованных. У всех пациентов развитию стенокардии, продолжительность которой составляла от 1 до 12 лет (в среднем 7,6±1,8 года), предшествовала гипертоническая болезнь II и III стадии. Девять пациентов (21,4%) в анамнезе имели перенесенный ранее инфаркт миокарда давностью не менее года. Среди обследованных 6 (14,3%) больных страдали сахарным диабетом 2 типа в стадии компенсации углеводного обмена. Обследование и амбулаторный курс лечения больные проходили в Медицинском центре здоровья г. Харькова.

Комплекс обследования больных включал измерение уровня артериального давления (АД) по методу М.С. Короткова, определение показателей липидного спектра крови, концентрации глюкозы в венозной крови натощак с помощью биохимического анализатора. Обязательным методом исследования был клинический анализ



крови на гемоанализаторе с количественным определением тромбоцитов.

Исследовали также агрегационные свойства тромбоцитов в динамике проводимой терапии с использованием лазерного агрегометра и индуктора агрегации аденозин-5'-дифосфата динатриевой соли (АДФ) в разных концентрациях – 0,625; 1,25; 2,5 и 5,0 мкмоль/л. Оценивали степень (%), время (мин.) и скорость агрегации (%/мин.).

Клинико-инструментальное обследование в начале и по окончании курса лечения включало оценку клинического состояния пациентов, физикальное обследование, инструментальные исследования – электрокардиографию (ЭКГ) покоя, ультразвуковое исследование сердца с доплерографией.

Стандартную ЭКГ регистрировали в 12 общепринятых отведениях в положении лежа.

Эхокардиографическое исследование с доплерографией проводили по общепринятой методике. Оценивали основные параметры – конечнодиастолический размер (КДР), см; конечносистолический размер (КСР), см; толщину задней стенки левого желудочка (ЛЖ), см; толщину межжелудочковой перегородки, см. На основании результатов указанных прямых измерений по формулам L. Teicholz рассчитывали следующие показатели: конечнодиастолический объем (КДО), мл; конечносистолический объем (КСО), мл; ударный объем (УО), мл; минутный объем (МО), мл/мин.; фракцию выброса (ФВ), %; степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (%ΔS), скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (Vcf), с<sup>-1</sup>. При проведении доплер-эхокардиографии исследовали диастолическую функцию ЛЖ: оценивали максимальную скорость кровотока в фазу быстрого наполнения (E), см/с.; максимальную скорость кровотока в систолу предсердия (A), см/с.;

соотношение E/A, ед.; время изоволюмического расслабления (IVRT), мс; время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT), мс.

В исследование не включали больных со стенокардией напряжения IV ФК, неконтролируемой АГ, застойной сердечной недостаточностью, тяжелыми нарушениями ритма сердца (фибрилляция предсердий, пароксизмальная тахикардия, частая желудочковая экстрасистолия), клинически значимыми нарушениями функции печени и почек.

**Все больные, участвовавшие в исследовании, были распределены в две группы: основную и контрольную. В основную группу включили 24 (57,1%) больных, которым дополнительно к базовой терапии (нитраты, бета-адреноблокаторы и/или антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антиагреганты, статины) назначали Вазопро® 1000 мг внутривенно (на 10,0 мл физиологического раствора медленно). Контрольную группу составили 18 (42,9%) больных, получавших только вышеперечисленные препараты базовой терапии. Длительность лечения в обеих группах – 14 дней. Все пациенты вели дневники, в которых отмечали количество приступов стенокардии за неделю, а также принятых с целью их купирования таблеток нитроглицерина.**

Оценку клинического состояния пациентов и анализируемых показателей осуществляли до начала лечения и через 14 дней терапии.

Критерием антиангинальной эффективности проводимой терапии считали уменьшение количества приступов стенокардии и принимаемых таблеток нитроглицерина на 50% и более.

Статистическая обработка полученных данных была проведена на персональном компьютере с помощью прикладной программы Excel (Statistica). По-

лученные данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней величины ( $M \pm m$ ). Достоверность отличий оценивали по критерию t-Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

В нашем исследовании дополнительное назначение Вазопро® способствовало повышению эффективности лечения больных ИБС. Антиангинальный эффект терапии был более выражен в группе пациентов, получавших Вазопро®, где количество приступов стенокардии сократилось с  $15,2 \pm 3,3$  до  $6,2 \pm 2,8$  в неделю (на 59,2%,  $p < 0,05$ ), потребность в приеме нитроглицерина уменьшилась с  $10,0 \pm 2,1$  до  $4,5 \pm 0,6$  таблеток в неделю (на 55,0%,  $p < 0,05$ ). У пациентов контрольной группы на фоне стандартной терапии также отмечена положительная динамика, однако менее выраженная – частота приступов стенокардии снизилась на 34,4%, прием таблеток нитроглицерина сократился на 38,5%.

Достаточно эффективного снижения уровня АД удалось достичь в основной группе: систолического – с  $168 \pm 9,4$  мм рт.ст. до лечения до  $136 \pm 4,1$  мм рт.ст. после лечения,  $p < 0,01$ ; диастолического – с  $92,1 \pm 3,2$  мм рт.ст. до лечения до  $80,3 \pm 2,4$  мм рт.ст. после лечения,  $p < 0,05$ . В контрольной группе значения АД за период наблюдения снижались в меньшей степени: систолического – с  $176 \pm 8,8$  мм рт.ст. до лечения до  $153 \pm 6,2$  мм рт.ст. после лечения,  $p > 0,05$ ; диастолического более значительно – с  $87,3 \pm 4,3$  мм рт.ст. до  $68,9 \pm 3,3$  мм рт.ст.,  $p < 0,05$ .

Достоверных отличий показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) до и после лечения не зарегистрировали ни в одной из групп, то есть рефлекторная тахикардия в ответ на вазодилатацию, которую можно было ожидать в связи со стимуляцией синтеза оксида азота (NO) при лечении мельдонием, не наблюдалась.

Таким образом, как свидетельствуют приведенные данные, применение мельдония отечественного производства – препарата Вазопро® в комбинации с антиангинальными гемодинамическими лекарственными средствами способствует более существенному уменьшению количества приступов стенокардии, потребности в приеме нитроглицерина, а также достоверному снижению как систолического, так и диастолического АД у больных ИБС, страдающих АГ.

Побочные эффекты (головная боль, покраснение лица, общая слабость) на фоне введения Вазопро® отмечены у 2 (8,3%) больных, но они были нерезко выражены и не требовали отмены препарата.

В связи с вышеприведенными данными представляют интерес изменения показателей внутрисердечной гемодинамики на фоне проводимой терапии (табл. 1).

При комбинированном лечении с применением Вазопро® отмечено уменьшение размеров ЛЖ, увеличение УО и МО. Возрастала и сократительная способность миокарда, о чем свидетельствует увеличение ФВ и показателя

%ΔS. Стандартная терапия в контрольной группе обеспечивала снижение КСО, при этом повышались УО, МО и ФВ. Vcf и %ΔS находились на прежнем уровне. Таким образом, применение Вазопро® в сочетании с традиционной антиангинальной терапией способствовало улучшению систолической функции ЛЖ, что в свою очередь может обеспечивать повышение толерантности к физической нагрузке.

Особенности динамики диастолической функции ЛЖ при разных подходах к лечению приведены в таблице 2.

Более существенное устранение диастолической дисфункции наблюдалось в группе больных, получавших в составе комбинированной антиангинальной терапии препарат Вазопро®. У этих пациентов уже через две недели отмечалось значительное снижение показателей А, DT и повышение соотношения E/A ( $p < 0,05$  для перечисленных показателей). В меньшей степени изменялись указанные параметры в контрольной группе. Однако уменьшение DT ( $p < 0,05$ ) на фоне повышения соотношения E/A ( $p > 0,05$ ), без-

условно, свидетельствует о позитивном влиянии стандартной терапии ИБС на диастолическую функцию миокарда. Вероятно, отсутствие выраженных изменений изучаемых показателей связано с относительно ограниченной продолжительностью наблюдения.

Данные клинического состояния больных, показатели уровня АД и эхокардиографии в динамике, видимо, отражают взаимопотенцирующие эффекты комбинированной патогенетической терапии и препарата Вазопро® в лечении больных ИБС, страдающих АГ. Подтверждением тому могут служить значения агрегационной активности тромбоцитов в динамике проводимой терапии (табл. 3). Известно, что агрегатометрия является одним из основных методов оценки структурно-функциональных свойств тромбоцитов в клинической практике. А эндотелиальный фактор релаксации (оксид азота), продукцию которого повышает мельдоний, способен оказывать выраженное антиагрегационное действие, обеспечивая тем самым нивелирование и предупреждение развития эпизодов ишемии любой локализации.

Таблица 1. Показатели внутрисердечной гемодинамики у больных ИБС и АГ основной и контрольной групп в динамике лечения

Показатель	Группы больных			
	основная (n=24)		контрольная (n=18)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
КСР, см	4,7±0,3	3,7±0,1***	4,6±0,50	4,2±0,35*
КСО, мл	80,5±6,8	57,3±3,3**	77,3±4,5	58,6±3,9**
КДР, см	6,0±0,3	4,8±0,3***	5,8±0,52	5,5±0,4*
КДО, мл	162±11	148±9,6***	151±10	145±9,0*
УО, мл	79,6±3,2	92,1±3,1**	77,3±3,8	91,1±4,0**
МО, мл/мин.	6784±312	7253±396**	6576±281	7287±312**
ФВ, %	47,4±2,2	53,1±3,2**	48,4±2,2	54,3±3,1**
Степень систолического укорочения передне-заднего размера, %ΔS	26,5±2,1	35,7±3,3**	29,1±3,1	32,6±3,3*
Скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, c <sup>-1</sup>	0,89±0,14	1,05±0,15	0,91±0,18	1,11±0,19*

Примечание. Достоверность различий показателей до и после лечения: \* $p > 0,05$ ; \*\* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,01$ .

Таблица 2. Показатели диастолической функции ЛЖ у больных ИБС и АГ основной и контрольной групп в динамике лечения

Показатель	Группы больных			
	основная (n=24)		контрольная (n=18)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
E, см/с.	87,5±6,1	92,3±6,6	80,2±4,8	83,7±5,1*
A, см/с.	82,4±5,6	64,5±4,8*	85,7±5,0	79,7±4,6
Соотношение E/A	0,98±0,12	1,42±0,18*	0,94±0,10	1,05±0,11
IVRT, мс	109,7±6,7	128,57±11,3	110,4±6,7	106,9±6,1
DI, мс	227±6,8	205±4,9*	224±7,2	204±5,3**

**Примечание.** Достоверность различий показателей до и после лечения: \*p>0,05; \*\*p<0,05.

Таблица 3. Показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ИБС и АГ основной и контрольной групп в динамике лечения

Показатель агрегации	Группы больных			
	основная (n=24)		контрольная (n=18)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АДФ 0,625 мкМ/л				
Степень, %	39,6±3,4	22,6±2,3***	40,1±3,8	35,6±3,0
Время, мин.	0,80±0,21	1,53±0,74	0,91±0,23	0,98±0,33
Скорость, %/мин.	24,1±2,2	16,5±1,3**	23,7±1,9	20,4±1,5
АДФ 1,25 мкМ/л				
Степень, %	49,3±4,1	39,6±2,6*	47,5±4,3	36,6±3,7
Время, мин.	1,28±0,30	2,45±0,82	1,18±0,26	2,07±0,76
Скорость, %/мин.	38,7±3,3	18,9±1,9***	36,8±2,8	28,5±1,9*
АДФ 2,5 мкМ/л				
Степень, %	76,7±6,4	55,5±5,7*	74,1±6,3	68,9±5,9
Время, мин.	6,5±1,7	11,5±3,3	5,9±1,6	8,4±2,1
Скорость, %/мин.	46,4±4,1	34,1±3,7*	47,5±5,0	33,8±4,2*
АДФ 5,0 мкМ/л				
Степень, %	83,4±7,6	57,8±5,3**	79,6±6,5	59,7±6,1*
Время, мин.	7,3±2,4	2,6±4,0	8,1±3,0	10,4±3,9
Скорость, %/мин.	39,6±4,2	23,4±2,3**	38,5±3,8	33,1±2,8

**Примечание.** Достоверность различий показателей до и после лечения: p>0,05; \*p<0,05; \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001.

После лечения с применением Вазопро® в основной группе в большей степени, чем в контрольной, отмечено снижение исходно повышенной функциональной активности тромбоцитов. Повышение ответа даже на малые дозы индуктора агрегации АДФ выявлено до лече-

ния в обеих группах – увеличение степени, скорости, индекса агрегации, снижение времени агрегации. После лечения в основной группе отмечалась заметная положительная динамика показателей агрегационной активности тромбоцитов, в целом свидетельствующая о снижении тромботического по-

тенциала крови на фоне терапии с применением Вазопро®, что особенно важно для больных с высоким риском развития осложнений, таких как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, внезапная смерть. Достоверных отличий количества тромбоцитов по данным клинического анализа крови, а также

показателей липидного обмена и глюкозы крови при сравнении основной и контрольной групп (соответственно до и после лечения) не выявлено.

В связи с вышеприведенными данными следует отметить, что кардиоваскулярные заболевания часто сопровождаются нарушениями в сексуальной сфере – согласно результатам анкетирования эректильная дисфункция наблюдается у 46–68% мужчин, страдающих ИБС и АГ. У этих пациентов снижена продукция NO – вазодилатора, высвобождающегося из гладких миоцитов и эндотелия сосудов, в том числе кавернозных тел при сексуальной стимуляции. Мельдоний благодаря своему механизму действия активизирует сексуальную активность при приеме на ночь. Кроме того, как в эксперименте, так и в клинике препарат способствует снижению периферического сопротивления в конечностях и головном мозге, причем это происходит без эффекта «обкрадывания», так как физиологические концентрации NO на нормотонические сосуды практически никакого влияния не оказывают, что приобретает особое значение для лиц пожилого возраста.

В целом основу лечения ИБС составляет нейрогуморальная блокада, гемодинамическая поддержка и коррекция метаболизма. Существует два основных пути влияния на патогенетический механизм ишемии миокарда. Первый из них заключается в увеличении коронарного кровотока и доставке питательных веществ, второй – в оптимизации метаболических потребностей миокарда. Снижению напряже-

ния миокардиальной стенки у больных ИБС, особенно на фоне гипертонической болезни, способствует нормализация АД. Усиление на фоне приема **Вазопро**<sup>®</sup> антигипертензивных эффектов, уменьшение дилатации полости ЛЖ и улучшение его насосной функции в динамике проводимой терапии в свою очередь служат важной детерминантой снижения потребности миокарда в кислороде. Учитывая данные литературы, можно с уверенностью предположить, что за счет уменьшения ремоделирования ЛЖ, устранения эндотелиальной дисфункции возможно эффективное предупреждение и лечение хронической недостаточности кровообращения у больных ИБС. То есть метаболическая терапия с применением **Вазопро**<sup>®</sup> достаточно эффективна и безопасна в лечении коронарной сердечной недостаточности.

**Препарат можно комбинировать с антиангинальными, антигипертензивными, антиагрегантными средствами.** Следует учитывать, что **Вазопро**<sup>®</sup> способен потенцировать их активность. Оценка в динамике проводимой патогенетической терапии состояния тромбоцитарного гемостаза по данным АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов позволяет быстро, качественно и без лишних материальных затрат объективизировать качество и эффективность лечебных мероприятий, направленных на предупреждение тромботических осложнений, прежде всего у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, в том числе у больных ИБС и АГ.

## Выводы

**Вазопро**<sup>®</sup> в дозе 1000 мг/сут. в составе комбинированной терапии с гемодинамическими препаратами обеспечивал достаточно выраженный антиангинальный эффект, что может способствовать не только повышению толерантности к физической нагрузке, но и в целом улучшению качества жизни больных ИБС.

Препарат повышал антигипертензивную эффективность проводимой терапии – обеспечивал дополнительное снижение систолического и диастолического АД у больных ИБС, страдающих АГ.

Назначение **Вазопро**<sup>®</sup> в дополнение к стандартной противоишемической терапии в течение 14 дней способствовало улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ, что особенно важно в лечении больных ИБС с нарастающими признаками хронической сердечной недостаточности и, видимо, требует продолжения метаболической терапии с применением мельдония.

Препарат способствовал снижению исходно повышенной функциональной активности тромбоцитов, тем самым уменьшая риск развития тромботических осложнений у больных с клиническими проявлениями коронарного атеросклероза на фоне гипертонической болезни.

**Вазопро**<sup>®</sup> продемонстрировал хороший профиль переносимости – в связи с отсутствием нежелательных гемодинамических эффектов не требовалось уменьшения дозы или отмены препарата при лечении больных ИБС, страдающих АГ. Препарат не ухудшал показатели липидного и углеводного обмена. ■

# Инструкция по медицинскому применению препарата

## **Вазопро** Мельдоний

### Торговое название

Вазопро

### Международное непатентованное название

Мельдоний

### Лекарственная форма

Раствор для инъекций, 100 мг/мл

### Состав

1 мл раствора содержит

*активное вещество* – мельдония (метоната) 100 мг;

*вспомогательные вещества*: вода для инъекций.

### Описание

Прозрачная бесцветная жидкость

### Фармакотерапевтическая группа

Прочие препараты для лечения заболеваний сердца. Прочие кардиотонические препараты.

Код АТХ C01E B

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

Биодоступность составляет 100%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается сразу же после введения. Период полувыведения составляет 3–6 часов.

#### Фармакодинамика

Вазопро – структурный аналог  $\gamma$ -бутиробетаина – вещества, которое является предшественником карнитина. Препарат, угнетая активность  $\gamma$ -бутиробета-ингидроксилазы, снижая биосинтез карнитина и транспорт жирных кислот с длинными цепями сквозь мембраны клеток, предотвращает накопление в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот – производных ацилкарнитина А, таким образом предупреждая их негативное действие.

Вазопро восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его использование в клетках; предупреждает нарушение транспорта АТФ, одновременно с этим активирует гликолиз, что осуществляется без дополнительного использования кислорода.

В результате уменьшения концентрации карнитина усиленно синтезируется  $\gamma$ -бутиробетаин, который присущи сосудорасширяющие свойства.

Механизм действия Вазопро определяет широкий спектр его фармакологических эффектов. Он повышает трудоспособность, уменьшает симптомы психического и физического перенапряжения. Препарат оказывает кардиопротекторное действие. При сердечной недостаточности он улучшает сократительную способность миокарда, увеличивает толерантность к физическим нагрузкам. При стабильной стенокардии II и III функционального класса повышает физическую трудоспособность больных и уменьшает частоту приступов стенокардии.

При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения Вазопро улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, влияя на перераспределение мозгового кровообращения в пользу ишемизированного участка.

Вазопро присуще тонизирующее действие на ЦНС, он устраняет функциональные нарушения вегетативной нервной системы, в том числе при абстинентном синдроме у больных хроническим алкоголизмом. Препарат имеет также позитивное влияние на дистрофически изменённые сосуды сетчатки и на клеточный иммунитет.

### Показания к применению

В составе комплексной терапии

- ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность) и дисгормональной кардиомиопатии
- острые и хронические нарушения кровоснабжения мозга (мозговые инсульты и хроническая недостаточность мозгового кровообращения)
- гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и её ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая)
- сниженная трудоспособность, физические перегрузки
- абстинентный синдром при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией алкоголизма)

### Способ применения и дозы

Препарат вводят внутривенно и парабурально взрослым в следующих дозировках.

*Сердечно-сосудистые заболевания.*

В составе комплексной терапии – 0,5–1 г в сутки (5–10 мл раствора), сразу всю дозу или разделив её на 2 введения. Курс лечения – 4–6 недель.

*Нарушения мозгового кровообращения.*

Острая фаза – по 0,5 г (5 мл раствора) 1 раз в сутки внутривенно в течение 10 дней, в дальнейшем переходят на пероральный приём. Общий курс лечения – 4–6 недель.

Хронические нарушения – принимают пероральную лекарственную форму.

Повторные курсы (обычно 2–3 раза в год) возможны после консультации врача.

*Сосудистая патология и дистрофические заболевания сетчатки.*

Вводят парабурально по 0,5 мл раствора для инъекций в течение 10 дней.

*Умственные и физические перегрузки.*

По 0,5 г (5 мл) внутривенно 1 раз в сутки. Курс лечения – 10–14 дней. При необходимости лечение повторяют через 2–3 недели.

*Хронический алкоголизм.*

Внутривенно по 0,5 г 2 раза в сутки. Курс лечения – 7–10 дней.

### Побочные действия

*Редко*

- тахикардия, аритмия, изменения артериального давления
- головная боль, головокружение, психомоторные нарушения, парестезии, тремор, возбуждение
- диарея, тошнота, рвота, боль в животе, диспепсические явления, металлический привкус во рту, сухость во рту или гиперсаливация
- покраснение и зуд кожи, крапивница, сыпь, ангионевротический отёк

*Очень редко*

- анафилактический шок
- одышка, сухой кашель
- гиперемия, боль в месте введения

*В единичных случаях*

- эозинофилия

*Другие*

- боль в груди
- озноб, гипертермия
- слабость, повышенная потливость

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата

- повышенное внутричерепное давление (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях)
- органические поражения центральной нервной системы (ЦНС)
- детский возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

### Лекарственные взаимодействия

Препарат можно комбинировать с антиангинальными средствами, антикоагулянтами и антиагрегантами, антиаритмическими средствами, сердечными гликозидами, диуретиками, бронхолитиками и другими препаратами. Вазопро может потенцировать действие нитроглицерина, нифедипина,  $\beta$ -адреноблокаторов, антигипертензивных средств и периферических вазодилаторов.

### Особые указания

Препарат с осторожностью применяют при хронических заболеваниях печени и почек.

Из-за возможного развития стимулирующего эффекта рекомендуется применять Вазопро в первой половине дня.

Вазопро не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме.

*Особенности влияния препарата на способность управлять автотранспортом или потенциально опасными механизмами*

Нет данных относительно негативного влияния Вазопро на скорость реакции.

### Передозировка

Нет сообщений о случаях передозировки Вазопро. Препарат малотоксичен.

Возможны снижение артериального давления, головная боль, головокружение, тахикардия, общая слабость.

*Лечение:* симптоматическое. В случаях тяжелой передозировки необходимо контролировать функцию печени и почек.

### Форма выпуска и упаковка

По 5 мл препарата в ампулах. По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке из пленки полимерной. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

### Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

### Срок хранения

2 года

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

### Производитель

ПАО «Фармак»

Адрес: Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе 63.

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

Республика Казахстан, 050012, г. Алматы,

ул. Амангельды 59 «А»,

бизнес центр «Шартас», 9 этаж

Тел/факс: +7 (727) 367-64-63



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

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

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

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

### Материал и методы

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

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

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

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

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

Активность системы  $\text{Na}^+/\text{Li}^+$ -обмена, отражающую скорость  $\text{Na}^+/\text{Na}^+$ -противотранспорта, исследовали, регистрируя выход ионов Li из нагруженных Li эритроцитов в среду, содержащую ионы Na, и в безнатриевую ( $\text{MgCl}_2$ -содержащую) среду, в условиях заингибированной уабаином  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы. Измерение уровня липидов в сыворотке крови производили энзиматическим колориметрическим методом.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Результаты и обсуждение

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

## Список литературы

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

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



**С.В. Недогода**<sup>1</sup>, Т.Е. Морозова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Волгоградская медицинская академия, факультет усовершенствования врачей, г. Волгоград

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

## Возможности коррекции нарушений липидного обмена ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в условиях реальной клинической практики

В настоящее время гиперлипидемия является одним из наиболее часто встречаемых факторов риска при артериальной гипертензии (АГ) (рис. 1) и одним из критериев диагностики метаболического синдрома. К традиционно известным последствиям нарушений липидного обмена относят снижение эластичности сосудов различного калибра и развитие атеросклероза. Помимо этого, появляется все больше данных о том, что гиперлипидемия и, в частности, гипертриглицеридемия становятся ключевыми факторами в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени и гиперурикемии. Все это придает особую важность вопросам рационального выбора антигипертензивных лекарственных препаратов (АГП) в реальной клинической практике. Предпочтение однозначно следует отдавать тем АГП, которые наряду с хорошим антигипертензивным эффектом оказывают благоприятное влияние на показатели липидного профиля.

Одним из АГП, широко применяемых в российской клинической практике, является ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) периндоприл (Престариум А, Сервье), эффективность и безопасность которого доказаны в большом количестве исследований. Для оценки метаболических эффектов Престариума А и его потенциального влияния на липидный профиль было проведено исследование ПРАВИЛО (Престариум А – Высокая эффективность в лечении пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией в широкой клинической практике).

Целью исследования стала оценка эффективности и безопасности Престариума А в терапевтической дозе 10 мг в лечении пациентов с АГ и дислипидемией.

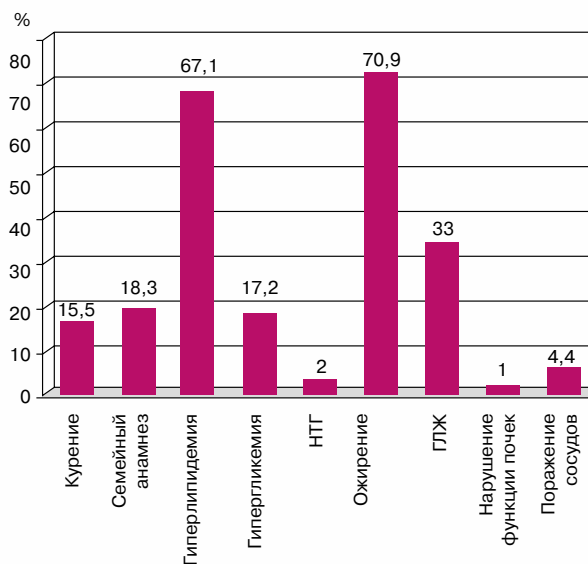
### Материалы и методы

Исследование проводилось в условиях реальной

клинической практики. В нем приняли участие 276 практических врачей (терапевтов и кардиологов) первичного звена здравоохранения в 57 различных регионах Российской Федерации.

### Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- наличие эссенциальной АГ;
- уровень систолического артериального давления (САД) >140 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) – >90 мм рт.ст. (для пациентов высокого и очень высокого риска САД>130, ДАД >80 мм рт.ст.);
- дислипидемия: общий холестерин (ОХС) >5 ммоль/л или холестерин (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) >3 ммоль/л или ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <1 ммоль/л для мужчин и <1,2 ммоль/л для женщин или уровень триглицери-



**Рисунок 1.** Факторы риска у пациентов в программе ПРАВИЛО (n=2200)

дов (ТГ) >1,7 ммоль/л;

- согласие на участие в программе.

Критерии исключения:

- симптоматическая АГ;
- САД >180 мм рт.ст. и/или ДАД >110 мм рт.ст.;
- аллергические реакции, связанные с периндоприлом или другими ИАПФ;
- прием Престариума А, Нолипрела А/форте в монотерапии или в комбинации с другими препаратами на момент начала программы;

- прием ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в составе фиксированных комбинаций;
- инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 мес.;
- нестабильная стенокардия;
- стабильная стенокардия III–IV функционального класса (ФК);
- хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК;
- сахарный диабет (СД) типа 1, декомпенсация СД типа 2;
- любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности;
- беременность, период лактации;
- неспособность больного понять суть программы и дать согласие на участие в ней.

До начала исследования пациенты могли принимать любую антигипертензивную терапию, в том числе в виде свободных комбинаций АГП. В исследование могли быть включены пациенты, не получавшие гипотензивной терапии.

Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

Всего в исследовании приняли участие 2075 больных АГ 1–3-й степени в возрасте от 18 до 67 лет (средний возраст  $55,4 \pm 8,1$  лет).

### Дизайн исследования

Согласно протоколу исследования пациентам, отвечающим критериям включения и исключения, врач на 1-м визите назначал Престариум А в стартовой дозе 10 мг утром в виде монотерапии или дополнительно к другим ранее принимаемым АГП. Это могли быть диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), препараты центрального действия, прием которых рекомендовали продолжать в прежнем режиме, не изменяя дозы.

Больным, получавшим ИАПФ или БРА с антигипертензивной целью в виде монотерапии или в составе свободных комбинаций, производили отмену неэффективных препаратов указанных групп и назначали Престариум А в стартовой дозе 10 мг 1 раз в сутки утром со следующего дня терапии.

На протяжении всего исследования была разрешена терапия другими препаратами в тех же дозах, что и до включения пациента в программу. Антиагреганты получали 17% больных, нестероидные противовоспалитель-

ные препараты – 11%. Следует особо отметить, что терапию статинами на 1-м визите получали 23,2% пациентов (аторвастатин – 57,7%, симвастатин – 31,6%, розувастатин – 5,5%, оставшиеся получали флувастатин и ловастатин), на фоне которой сохранялись высокие показатели ОХС и ХС ЛПНП.

Длительность исследования составила 4 мес., на протяжении которых у пациента было 4 визита к врачу: визит включения, через 2 нед. терапии, через 1 мес. с коррекцией терапии при необходимости и заключительный визит через 4 мес.

Контроль эффективности и безопасности включал общеклинические методы с контролем гемодинамических показателей (офисное измерение АД и частоты сердечных сокращений) и показателей липидного профиля.

Статистическая обработка результатов была проведена в ГНЦ профилактической медицины, в лаборатории биостатистики, возглавляемой профессором А.Д. Деевым.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что назначение Престариума А сразу в дозировке 10 мг без титрации дозы позволило добиться целевого АД через 4 мес. лечения как при комбинированной, так и при монотерапии. При этом на монотерапии находились 39% больных, остальные (61%) получали комбинации с диуретиками (56%), БАБ (7%), АК (32%), препаратами центрального действия (5%), прием которых продолжался в прежних дозах.

В целом через 4 мес. приема Престариума А более 90% пациентов достигли целевого уровня как по САД, так и по ДАД и 100% пациентов имели АД ниже 140/90 мм рт.ст.

Перевод пациентов на Престариум А сопровождался достоверным снижением САД и ДАД соответственно на 21 и 17,1% ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1. Динамика АД при терапии Престариумом А в исследовании ПРАВИЛО

Показатель	Исходно	Через 16 нед.	p
САД, мм рт.ст.	163,1 $\pm$ 13,3	128,8 $\pm$ 9,6	<0,0001
ДАД, мм рт.ст.	96,4 $\pm$ 8,1	79,9 $\pm$ 6,2	<0,0001

Таблица 2. Динамика показателей липидного обмена при терапии Престариумом А в исследовании ПРАВИЛО

Показатель	Исходно	Через 16 нед.	p
ОХС, ммоль/л	6,25 $\pm$ 1,01	5,31 $\pm$ 0,81	<0,0001
ЛПНП, ммоль/л	3,74 $\pm$ 0,99	3,13 $\pm$ 0,85	<0,0001
ЛПВП, ммоль/л	1,26 $\pm$ 0,44	1,38 $\pm$ 0,39	<0,0001

Степень снижения САД и ДАД, составившая в абсолютных цифрах соответственно 34,3 и 16,5 мм рт.ст., значительно превосходит аналогичный эффект других АГП, в том числе из группы ИАПФ [2, 6]. Степень снижения АД, полученная на Престариуме А в исследовании ПРАВИЛО, сопоставима с данными исследования PREFER. В этой связи вновь становится актуальным вопрос о наличии препаратов-лидеров в своих классах и недооценки возможностей монотерапии [7].

Помимо существенного снижения АД перевод пациентов на Престариум А сопровождался значительным улучшением показателей липидного обмена (табл. 2). Так, имело место снижение ОХС на 15%, ЛПНП – на 16,3% и повышение ЛПВП на 9,5% (все  $p < 0,05$ ).

**Полученные результаты позволяют сделать несколько важных выводов:**

- улучшение липидного спектра крови при терапии Престариумом А является одним из ключевых механизмов, объясняющих улучшение эластичности крупных сосудов, в широком спектре исследований, начиная от COMPELLIOR и заканчивая ASCOT-CAFE;
- улучшение липидного спектра крови при терапии Престариумом А нельзя считать случайным артефактом. В ряде других исследований было отмечено повышение ЛПВП на 0,16 ммоль/л ( $p < 0,05$ ) при одногодичной терапии пациентов с АГ и СД типа 2 [4] и снижение ТГ на 0,6 ммоль/л ( $p < 0,05$ ) при терапии пациентов с АГ по результатам двойного слепого рандомизированного клинического исследования [1]. По нашим собственным данным [6], у пациентов с ожирением и АГ полугодовая терапия Престариумом А снижает ОХС, ЛПНП и ТГ соответственно на 8,8, 12,5 и 15,2% и повышает ЛПВП на 22,2 ( $p < 0,05$ ). Схожие

Таблица 3. Динамика показателей липидного обмена при терапии Престариумом А по данным различных исследований

Показатель	ПРАВИЛО	ПРЕМИЯ	В.Б. Мычка [5]	С.В. Недогада [6]	М. Andrejak et al. [1] В. Jandrain et al. [4]	Среднее
ОХС, ммоль/л	-0,9	-0,6	-0,3	-0,6	-	-0,6
ЛПНП, ммоль/л	-0,6	-0,5	-	-0,4	-	-0,5
ЛПВП, ммоль/л	+0,08	-	+0,4	+0,18	+0,16*	0,21
ТГ, ммоль/л	-	-0,2	-0,8	-0,5	-0,6**	-0,53

результаты были получены в российском исследовании ПРЕМИЯ и других исследованиях [5] (табл. 3);

- способность Престариума А уменьшать гипертриглицеридемию объясняет благоприятное влияние препарата на процент жировых отложений, уровень мочевой кислоты и снижение риска фиброза при неалкогольной жировой болезни печени;
- благоприятное влияние Престариума А на показатели липидного обмена способствует существенному снижению индивидуально-го риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов. Известно, что повышение уровня ТГ на каждый 1 ммоль/л повышает риск ишемической болезни сердца (ИБС) на 32% у мужчин и на 76% у женщин [3], а снижение ЛПВП на каждые 0,13 ммоль/л – на 25% [4]. Если использовать эти данные и принять во внимание результаты исследований по влиянию Престариума А на липидный спектр крови, то благодаря снижению уровня ТГ он может уменьшить риск ИБС на 16–38% (у мужчин и женщин соответственно), а повышение ЛПВП уменьшает риск ИБС еще на 40%. Таким образом, суммарное снижение риска ИБС благодаря улучшению показателей ТГ и ЛПВП на терапии Престариумом А может составить 56–78%.

Следует особо отметить, что имеющихся в настоящее время данных достаточно для того, чтобы утверждать, что гиполипидемическое и антиатерогенное действие ИАПФ является не класс-специфическим эффектом, а особым свойством отдельных препаратов, прежде

всего Престариума А, что подтверждено результатами исследования ПРАВИЛО, в котором еще раз была продемонстрирована не только способность Престариума А улучшать контроль АД в популяции пациентов с гиперлипидемией, но и оказывать благоприятное влияние на липидный спектр.

Естественно, что Престариум А не заменит гиполипидемические средства, но у него есть механизмы, позволяющие целенаправленно влиять и улучшать липидный обмен.

Во-первых, в основе антигипертензивного действия Престариума А как ИАПФ лежит блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Известно, что ангиотензин II (АТ II) играет центральную роль в развитии сосудистого воспалительного процесса вследствие его взаимодействия с оксидом азота (NO), ядерным фактором kB (NF-kB) и индукцией воспалительных цитокинов. АТ II, вызывающий воспалительный ответ, зависит от активности NF-kB в гладкомышечных клетках сосудов. На экспериментальных моделях было показано, что он увеличивает содержание ЛПНП вследствие окисления тканевыми моноцитами.

Во-вторых, и это, наверное, главное, Престариум А положительно влияет на показатели метаболизма углеводов и чувствительность периферических тканей к инсулину, что, вероятно, связано с прямым действием ИАПФ – снижением концентрации АТ II и повышением уровня в крови кининов. АТ II является конкурентным антагонистом инсулина, а кинины повышают стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют ее окисление и снижают

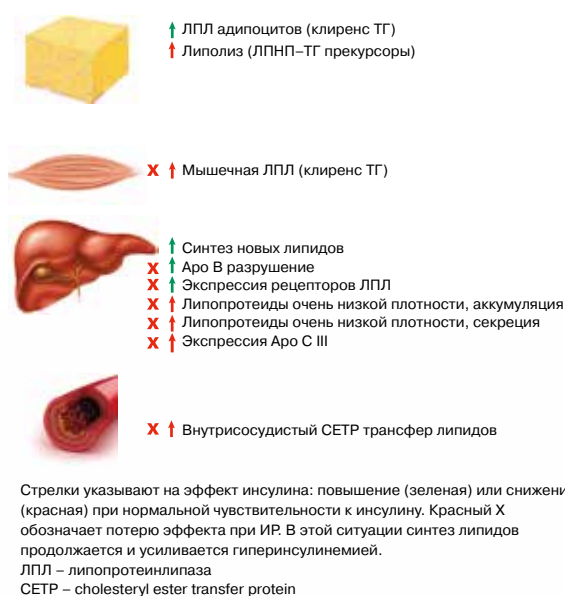


Рисунок 2. Инсулин и липидный обмен

продукцию эндогенной глюкозы. ИАПФ способны также восстанавливать ранний пик секреции инсулина. АТ II непосредственно влияет на функцию эндотелия путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию NO. При наличии инсулинорезистентности (ИР), когда образование NO-синтазы понижено, это может приводить к выраженной дисфункции эндотелия, повышению тонуса сосуда и развитию пролиферативных процессов в его стенке. ИАПФ способны улучшать состояние функции эндотелия, следовательно, уменьшение ИР благоприятно сказывается на липидном обмене (рис. 2).

Таким образом, исследование ПРАВИЛО продемонстрировало, что назначение Престариума А сразу в дозе 10 мг или перевод на эту дозу позволяет не только достичь целевого АД у большинства пациентов, но и улучшить показатели липидного обмена независимо от наличия или отсутствия гиполипидемической терапии, что важно для реальной клинической практики.

**Заключение**

Таким образом, в условиях реальной клинической практики назначение Престариума А в дозе 10 мг в качестве монотерапии или при его использовании в комбинации обеспечивает дополнительное снижение САД и ДАД на 34 и 16 мм рт.ст.

Использование Престариума А в дозе 10 мг у пациентов с АГ и гиперлипидемией позволяет добиться достоверного снижения уровня ОХС и ЛПВП соответственно на 15 и 16%, а также и повысить ЛПВП на 9%. ■

Список литературы находится в редакции



**С.Ю. Марцевич**<sup>1</sup>, Н.П. Кутишенко<sup>1</sup>, Л.Ю. Дроздова<sup>1</sup>, О.В. Лерман<sup>1</sup>, В.А. Невзорова<sup>2</sup>, И.И. Резник<sup>3</sup>, Г.В. Шавкута<sup>4</sup>, Д.А. Яхонтов<sup>5</sup>, рабочая группа исследования РАКУРС

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

<sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток

<sup>3</sup> Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

<sup>4</sup> Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

<sup>5</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

## Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС)

Статины являются основой современной терапии по коррекции нарушений липидного обмена и показаны большинству больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [1]. Многолетний клинический опыт применения статинов убедительно показал, что длительная терапия статинами в целом достаточно безопасна [2–6]. Менее ясен вопрос о безопасности длительной терапии статинами у больных с исходно нарушенной функцией печени. Поскольку больных с такими нарушениями достаточно много, вопрос о предупреждении побочных действий статинов у данной группы пациентов остается достаточно актуальным [7–11]. Рекомендации Национальной Липидной Ассоциации по вопросам безопасности лечения статинами обращают внимание врачей на то, что пациентам с хроническими заболеваниями печени, неалкогольным жировым гепатозом или неалкогольным стеатогепатитом терапия статинами не противопоказана в том случае, если уровень трансаминаз (АЛТ и АСТ) не превышает верхний предел лабораторной нормы (ВПЛН) в три раза [12].

Данные ряда отечественных и зарубежных исследований продемонстрировали, что для предупреждения нарушения функции печени у таких больных можно использовать так называемые гепатопротекторы, в частности, урсодезоксихолиевую кислоту (УДХК) [13–15]. Этот факт нашел отражение в российских рекомендациях, согласно которым пациентам высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений может быть рекомендована комбинированная гипополипидемическая терапия с УДХК, позволяющая достичь большего гипополи-

демического эффекта при хорошей переносимости лечения, при этом у больных с заболеваниями печени добавление УДХК к терапии статинами считается наиболее оправданным [16–17].

Однако до сих пор четкого подтверждения эффективности использования данного подхода в реальной клинической практике не было, поскольку исследования, в которых ранее изучалась комбинированная терапия статинами и УДХК, были немногочисленными по составу включенных пациентов, отличались по целям и задачам, не всегда проводились сравнитель-

ным методом, а продолжительность контролируемого лечения составляла всего несколько месяцев. В идеале этот вопрос должен быть изучен с помощью крупного контролируемого рандомизированного исследования, организация и проведение которого, как известно, достаточно сложный и длительный процесс. Тем не менее, существует возможность оценить гепатопротективный эффект УДХК и в рамках обычной клинической практики: с использованием данных клинического наблюдения за специально отобранной когортой пациентов с сердечно-сосудисты-

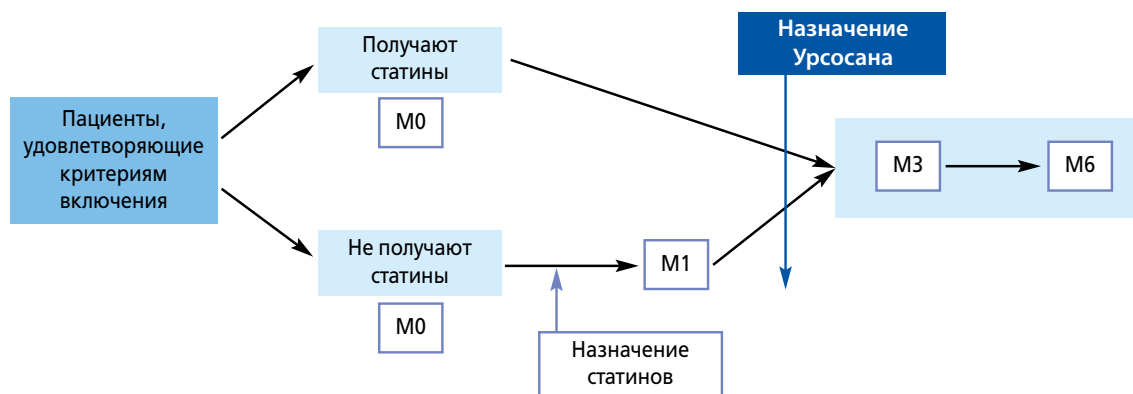


Рисунок 1. Схема проекта (продолжительность наблюдения 6 мес.; пояснения в тексте)

ми заболеваниями и определенными заболеваниями печени, которым показана терапия статинами и УДХК [18–20].

С учетом вышеперечисленных организационных принципов была спланирована наблюдательная программа по изучению влияния на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с нарушенной функцией печени урсодезоксихолевой кислоты (Урсосана) – исследование РАКУРС. Целью данного проекта стала оценка возможности УДХК предупреждать нарушения функции печени у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), имеющих прямые показания для назначения статинов.

### Материал и методы

По своему дизайну проект соответствовал когортному исследованию, для проведения которого был создан ограниченный регистр больных, отвечающих требованиям протокола: пациенты высокого и очень высокого риска ССО, у которых регистрировались клинико-лабораторные изменения со стороны печени (рис. 1). Данная программа представляла собой 6-месячное наблюдение за пациентами в условиях обычной клинической практики, а порядок назначения препаратов полностью отвечал существующим на тот период времени показаниям для их назначения. За время наблюдения было проведено 4 запланированных визита. На каждом визите с целью оценки безопасно-

сти и эффективности терапии выполнялись биохимические анализы крови с определением в сыворотке крови показателей цитолиза (активность аспарагиновой трансаминазы (АСТ), аланиновой трансаминазы (АЛТ), фракции билирубина (общий, прямой, непрямой)), холестаза (гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) (печеночная фракция)), активности креатинфосфокиназы (КФК), липидного спектра (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ)).

На визите 1 (M0) проводилось обследование пациента, подтверждалось наличие ССЗ, заболеваний печени. Пациентам, ранее статины не принимавшим, был рекомендован их прием, а пациентам, уже получающим статины, рекомендовали принимать их в комбинации с УДХК (Урсосан, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.). Визит 2 (M1) проводился через 1 мес. только для тех пациентов, которым статины были назначены впервые, после оценки безопасности терапии статинами рекомендовалось добавить УДХК. Через 3 мес. и 6 мес. после начала программы всем пациентам проводились, соответственно, Визит 3 (M3) и Визит 4 (M6), которые включали стандартный контроль безопасности и эффективности терапии, а также опрос о выполнении рекомендаций по приему УДХК. УДХК (Урсосан) рекомендовалось принимать по стандартной схеме в соответствии с инструкцией к

препарату. Препараты УДХК имеют полный спектр показаний для лечения заболеваний печени, в том числе для неалкогольной жировой болезни печени. Необходимо отметить, что в данной программе пациентам Урсосан не выдавался, а только был рекомендован врачом. Такой подход позволил создать в рамках когорты две подгруппы пациентов – принимавших и не принимавших Урсосан.

Были определены следующие критерии включения: возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз ССЗ, связанного с атеросклерозом, или сахарным диабетом, нарушение липидного обмена (ОХС  $\geq 4,5$  ммоль/л или ХС ЛПНП  $\geq 2,0$  ммоль/л), а также ранее верифицированный диагноз заболевания печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (по данным медицинских карт или выписок) и/или измененные лабораторные показатели, подтверждающие наличие патологии печени. Все пациенты подписывали согласие на обработку персональной информации в соответствии с Федеральным законом РФ «О персональных данных» №1 52-ФЗ от 27.06. 2006 года. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

Не включались пациенты, принимавшие другие гепатопротекторы, пациенты с обтурационной желтухой, известной повышенной чувствительностью к препаратам УДХК, с рентгеноположительными (с высоким содержанием кальция) желчными камнями, нефункциони-

рующим желчным пузырем, выраженными нарушениями функции почек, печени или поджелудочной железы, циррозом печени в стадии декомпенсации, с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями желчевыводящих путей, наличием серьезных сопутствующих заболеваний, вторичной гиперлипидемией. Пациенты с высокой вероятностью несоблюдения стандартной диеты, базовой терапии, режима приема препаратов или расписания визитов в течение всего периода наблюдения также не включались в программу.

Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации – Statistics 6.0 (Statsoft Inc., США). Использовали стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и т.д.), дисперсионный анализ, а также и известные критерии значимости ( $\chi^2$ , t-критерий Стьюдента и т.д.).

## Результаты

В данной программе приняли участие 262 пациента: 127 (48,5%) мужчин и 135 (51,5%) женщин, средний возраст пациентов составил  $60,1 \pm 8,9$  лет (включались пациенты от 31 до 86 лет). Средний возраст мужчин составил  $58,2 \pm 8,8$  лет, из них 43% – пациенты старше 60 лет. Средний возраст женщин оказался больше, чем у мужчин, и составил  $61,9 \pm 8,6$  лет, из них 105 пациенток (75%) были старше 55 лет. Индекс массы тела (ИМТ) у мужчин в среднем составил  $28,5 \pm 4,0$  кг/м<sup>2</sup>, при этом у 43 (33,8%) пациентов ИМТ был выше 30 кг/м<sup>2</sup>, у женщин ИМТ оказался выше и составил в среднем  $30,0 \pm 4,8$  кг/м<sup>2</sup>, у 67 (49,6%) пациенток ИМТ превышал 30 кг/м<sup>2</sup>.

Наличие критериев включения в отношении ССЗ или сахарного диабета было подтверждено у всех пациентов. Примерно у половины пациентов в анамнезе регистрировался сахарный диабет 2 типа или атеросклеротические изменения в периферических артериях, около трети пациентов ранее перенесли острый инфаркт миокарда, артери-

Таблица 1. Наличие сердечно-сосудистого заболевания или сахарного диабета (n=262)

Состояние	n (%)	Мужчины/Женщины
Состояние после ЧКВ	48 (18,3)	38/10
Перенесенный ИМ	74 (28,2)	50/24
Проба с нагрузкой (положительная)	94 (35,9)	58/33
Данные КАГ/сцинтиграфии	82 (31,3)	58/24
Атеросклероз периферических артерий	118 (45)	53/65
Сахарный диабет	113 (43,1)	68/45
Мозговой инсульт или ТИА	25 (9,5)	11/14

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИМ – инфаркт миокарда; КАГ – коронароангиография; ТИА – транзиторная ишемическая атака

Таблица 2. Наличие хронических заболеваний печени (n=262)

Заболевание	n (%)	Мужчины/Женщины
НЖБП	162 (61,8)	83/79
ЖКБ неосложненная	78 (29,8)	30/48
Постхолецистэктомический синдром	30 (11,5)	11/19
Хронический вирусный гепатит	20 (7,6)	17/3
Дискинезия желчевыводящих путей	92 (35,1)	46/46
Синдром Жильбера	3 (1,1)	1/2

НЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ЖКБ – желчнокаменная болезнь

альная гипертония была зафиксирована в диагнозе у 138 пациентов (52,7%). Более подробная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У всех включенных в программу пациентов регистрировались заболевания печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей, что было оговорено условиями протокола. Эти данные представлены в табл. 2, кроме того, у всех пациентов имелись показания для назначения статинов (ОХС  $\geq 4,5$  ммоль/л или ХС ЛПНП  $\geq 2,0$  ммоль/л). Повышение активности АЛТ  $> 40$  Ед/л в начале программы регистрировалось у 81 пациента, т.е., примерно у каждого третьего пациента, повышение АСТ  $> 40$  Ед/л – у 58 пациентов. Повышение общего билирубина  $> 20,5$  мкмоль/л выявлено у 50, т.е., примерно у каждого пятого пациента.

В соответствии с условиями протокола в исследование могли включаться пациенты как принимавшие, так и не принимающие статины на момент включения в программу, но

имеющие четкие показания для их назначения. В целом контролируемая гиполипидемическая терапия в сочетании с назначением УДХК привела к существенному снижению показателей ОХС и ХС ЛПНП через 6 мес. наблюдения, динамика этих показателей представлена на рис. 2. Следует отметить, что после стабилизации терапии статинами с увеличением сроков наблюдения регистрировалось увеличение гиполипидемического эффекта терапии.

При оценке лабораторных показателей, отвечающих за безопасность назначения статинов у пациентов с заболеваниями печени, не было выявлено ухудшения в динамике показателей АЛТ и АСТ, КФК, ГГТ, а также повышения уровня билирубина сыворотки крови. Напротив, в целом отмечалось статистически значимое снижение уровня АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ ( $p < 0,001$ ), уровни общего билирубина и КФК сыворотки крови в конце исследования существенно не изменились ( $p = 0,65$  и  $p = 0,16$  соответственно; рис. 3).

В зависимости от приема УДХК

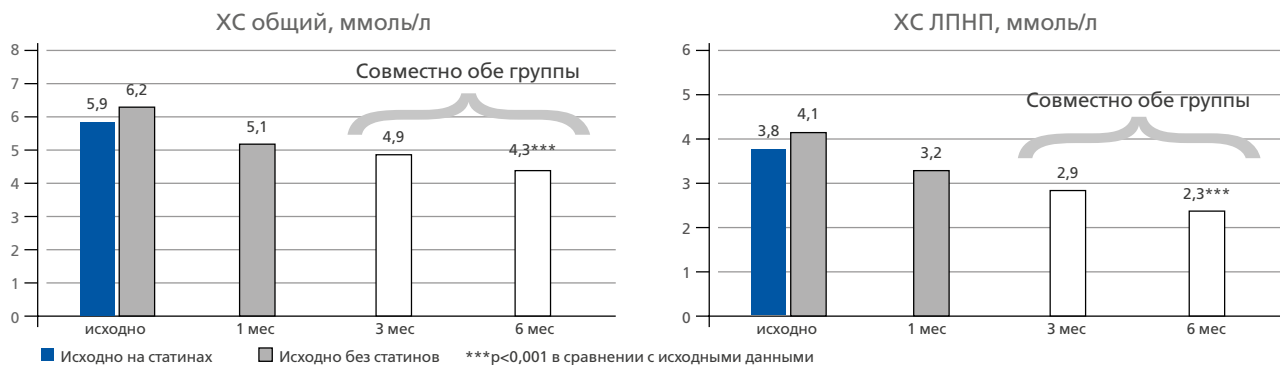


Рисунок 2. Динамика показателей липидного спектра

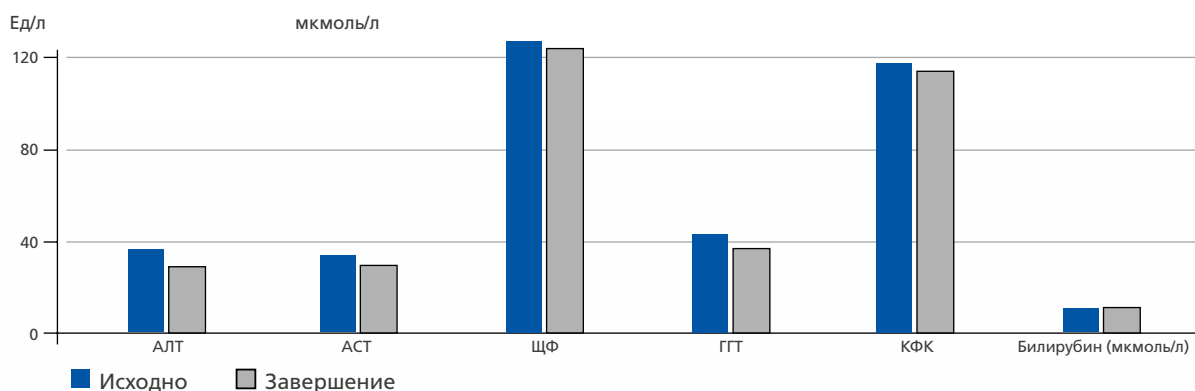


Рисунок 3. Лабораторные показатели по оценке безопасности терапии в динамике

к концу 6-месячного наблюдения было сформировано две подгруппы пациентов, хотя и неравнозначные по количеству пациентов в каждой из них. Пациенты, реально выполнявшие назначения врача и принимавшие препараты УДХК к концу исследования, составили основную подгруппу (т.н. группу «вмешательства»), а пациенты, не принимавшие УДХК по любым причинам, составили «контрольную» подгруппу. Основные клинические характеристики пациентов, вошедших в две подгруппы в зависимости от приема УДХК, оказались вполне сопоставимы (табл. 3).

Совместный прием статинов и УДХК приводил к дополнительному снижению показателей ОХС в сравнении с аналогичными данными пациентов, которые УДХК в конце исследования уже не принимали. Результаты данного анализа представлены на рисунке 4.

У пациентов, которые принимали статины совместно с УДХК, по завершении проекта показатель ОХС снизился на  $1,47 \pm 1,05$  ммоль/л, а у пациентов, принимающих только статины – на  $0,95 \pm 0,20$  ммоль/л,

Таблица 3. Исходная характеристика пациентов, принимавших и не принимавших УДХК

Показатель	Пациенты, принимавшие УДХК (n=189)	Пациенты, не принимавшие УДХК (n=62)
Возраст, лет	60,1±8,9	60,8±7,7
Вес, кг	83,7±12,7	81,6±11,2
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,3±4,5	28,5±3,6
Ожирение (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> ), %	42%	39%
ОХС, ммоль/л	5,97±1,17	6,02±1,19
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,83±1,13	3,98±1,08

ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

различие между подгруппами оказалось статистически значимым ( $p=0,01$ ).

За время наблюдения выбыли из проекта 6 пациентов (на визите М1 – 1 пациент, на визите М3 – 5 пациентов), 28 человек завершили исследование с незначительными отклонениями от протокола. Всего было зарегистрировано 8 нежелательных явлений, с приемом изучаемых препаратов были связаны повышение ферментов печени (только у одного пациента) и диспепсия

(также только у одного пациента), что потребовало временной отмены рекомендованных препаратов.

### Обсуждение

Поскольку исследование проводилось в рамках обычной клинической практики, изначально предполагалось спонтанное (произвольное) формирование подгрупп пациентов как выполняющих, так и не выполняющих по разным причинам рекомендации врача, в том числе – и рекомендации по допол-

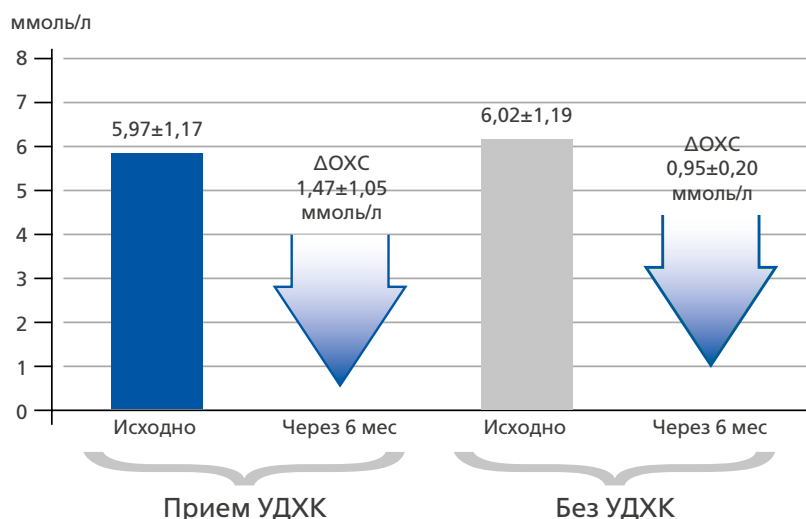


нительному приему УДХК. Такой подход, безусловно, отличается от строгих методических правил рандомизации при проведении контролируемых исследований, но вполне допустимо при проведении исследований наблюдательного характера [18, 20]. Запланированное разделение участников программы на две подгруппы в ходе ее выполнения состоялось, при этом оказалось, что по основным клинико-лабораторным характеристикам подгруппы практически не различались.

Следует отметить, что в данном проекте высокие дозы статинов пациентам назначались достаточно редко. Возможно, это происходило из-за опасения рекомендовать такие дозы пациентам, исходно имеющим заболевания печени или желчного пузыря [21, 22, 23]. Это также могло быть обусловлено и другими причинами, например, недостаточной активностью врача в отношении достижения целевых показателей ХС ЛПНП или из-за незнания врачом целевых показателей ХС ЛПНП у пациентов очень высокого риска ССО [24, 25, 26]. Нельзя снимать со счетов и тот факт, что пациенты самостоятельно отказываются принимать препараты с известными нежелательными побочными действиями [27, 28].

Урсосан пациенты в большинстве случаев должны были приобретать самостоятельно, что наложило определенное влияние на формирование двух подгрупп пациентов, в то время как проблема назначения статинов решалась путем выписки льготных рецептов для большинства пациентов с ССЗ. Финансовый фактор не мог не отразиться и на рекомендуемых дозах УДХК: большинству пациентов были рекомендованы дозы от 500 до 1000 мг/сут., что оказалось ниже тех доз, которые согласно инструкции к препарату должны быть назначены пациентам в зависимости от их веса.

Как известно, проблема недостаточно широкого назначения статинов пациентам высокого и очень высокого риска заключается не в том, что у многих больных возникают побочные эффекты, а в



**Рисунок 4.** Изменение показателей общего холестерина в зависимости от назначения УДХК

том, что огромное число больных, которым необходимо назначение данной группы препаратов в качестве первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, их не получают. Часто статины не назначаются из-за боязни побочных эффектов со стороны печени, в том числе т.н. их гепатотоксических эффектов. В большей степени эта проблема касается пациентов с коморбидной патологией, в частности, пациентов с наличием сопутствующей патологии со стороны печени и желчевыводящих путей или с исходно измененными показателями активности ферментов печени, которые нуждаются в приеме статинов [12, 29, 30].

В данном проекте довольно четко было показано, что гиполипидемическая терапия статинами при их совместном назначении с УДХК у пациентов с заболеваниями печени и/или желчевыводящих путей относительно безопасна и при этом достаточно эффективна [13]. С клинической точки зрения очень важным результатом данного проекта оказался факт дополнительного положительного влияния УДХК на показатели липидного спектра в составе комбинированной терапии. Полученные результаты полностью согласуются с данными ранее проведенных относительно небольших сравнительных исследований, показавших возможность дополнительно-

го гиполипидемического действия УДХК [14, 15].

### Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют сделать обнадеживающие выводы о том, что в повседневной клинической практике среди пациентов с заболеваниями печени и/или желчевыводящих путей и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений вполне реально увеличить количество людей, получающих гиполипидемические препараты (статины), а одним из доступных и эффективных путей решения данной проблемы является совместное назначение статинов и УДХК.

### Конфликт интересов

Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В. – чтение лекций по образовательным программам PRO.MED. CS Praha a.s., грант на проведение проекта от PRO.MED.CS Praha.

### Рабочая группа исследования РАКУРС:

Акимова А.В., Андреева Е.В., Аноприенко Е.С., Бакушина С.А., Балашов И.С., Балякина Е.В., Булыгина Е.Д., Гайсенко О.В., Егоров В.А., Емельянова Г.Ю., Иванченко Г.М., Крючкова Л.М., Кумпан И.В., Мокшина М.В., Окулина Е.Н., Панченко Н.Н., Свистунова С.Ю., Сладкова Т.А., Суворов А.Ю., Шугаева Е.Н., Юмаев Н.Г. ■

**Study of ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gall bladder and/or biliary tract (the RAKURS study)**

S.Yu. Martsevich<sup>1</sup>, N.P. Kutishenko<sup>1</sup>, L.Yu. Drozdova<sup>1</sup>, O.V. Lerman<sup>1</sup>, V.A. Nevzorova<sup>2</sup>, I.I. Reznik<sup>3</sup>, G.V. Shavkuta<sup>4</sup>,

D.A. Yahontov<sup>5</sup>, working group of RAKURS study

<sup>1</sup> State Research Center for Preventive Medicine, Moscow

<sup>2</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok

<sup>3</sup> Ural State Medical Academy, Ekaterinburg

<sup>4</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

<sup>5</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

*Aim.* To assess the potential of ursodeoxycholic acid (UDCA) in the prevention of liver dysfunction in patients with cardiovascular diseases (CVD) and high risk of cardiovascular events (CVE) with indications for statins use.

*Material and methods.* Patients (n=262, age 60,1±8,9 years) took statins for secondary prevention of CVE in observational cohort study. The follow-up duration was 6 months. UDCA was recommended for all patients because of liver diseases and/or biliary tract. Some of the patients with high treatment compliance strictly followed recommendations to take UDCA, and another part of the patients with low treatment compliance did not take UDCA. Comparison of these groups allowed highlighting UDCA effects.

*Results.* Controlled lipid-lowering therapy in combination with UDCA resulted in a significant reduction in total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol levels after 6 months of follow-up to 4,3 mmol/L and 2,3 mmol/L, respectively (p<0,001). Deterioration in the dynamics of alanine-aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinphosphokinase (CPK) and gamma glutamine transferase (GGT), as well as increase in serum bilirubin was not found. Moreover, in general significant decrease in ALT, AST, GGT and alkaline phosphatase (p<0,001) was observed, the levels of total serum bilirubin and CPK did not change at the end of the study (p=0,65 and p=0,16, respectively). Taking UDCA simultaneously with statins led to additional reduction in TC and low density cholesterol compared with statin monotherapy (p=0,01).

*Conclusion.* One of the affordable and effective ways to deal with a wider statin use in patients with liver and biliary tract disorders is their co-administration with UDCA.

*Key words:* dyslipidemia, high risk of cardiovascular complications, statins, abnormal liver function, ursodeoxycholic acid, safety of treatment.

**Сведения об авторах:**

*Марцевич Сергей Юрьевич* – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

*Кутишенко Наталья Петровна* – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований того же отдела

*Дроздова Любовь Юрьевна* – к.м.н., с.н.с. той же лаборатории

*Лерман Ольга Викторовна* – к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

*Невзорова Вера Афанасьевна* – д.м.н., профессор, проректор по научной работе ТГМУ

*Резник Инна Ильинична* – д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов УГМА

*Шавкута Галина Владимировна* – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов РостГМУ

*Яхонтов Давид Александрович* – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета НГМУ

**Список литературы**

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011; 32; 1769–818.
2. Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol 2006; 97 (Suppl): 52–60.
3. Alsheikh-Ali A.A., Maddukuri P.V., Han H., Karas R.H. Effect of the Magnitude of Lipid Lowering on Risk of Elevated Liver Enzymes, Rhabdomyolysis, and Cancer. Insights From Large Randomized Statin Trials. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 409–18.
4. Sattar N., Preiss D., Murrar H.M. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010; 375 (9716): 735–42.
5. Beydoun M.A., Beason-Held L.L., Kitner-Triolo M.H., et al. Statins and serum cholesterol's associations with incident dementia and mild cognitive impairment. J Epidemiol Community Health 2011; 65: 949–57.
6. Macedo A.F., Taylor F.C., Casas J.F., Adler A. et al. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. BMC Medicine 2014; 12:51.
7. Drapkina O.M., Gatsolaeva D.S., Ivashkin V.T. Nonalcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome. Russian Medical News 2010; (2): 72–8. Russian (Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. Российские Медицинские Вести 2010; (2): 72–8).
8. Onofrei M.D., Butler K.L., Fuke D.C., Miller H.B. Safety of statin therapy in patients with preexisting liver disease. Pharmacotherapy 2008; 28 (4): 522–9.
9. Cohen D.E., Anania F.A., Chalasani N. for the National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. Am J Cardiol 2006; 97 (8A): 77–81.
10. Calderon R.M., Cubeddu L.X., Goldberg R.B., Schiff E.R. Statins in treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. Mayo Clin Proc 2010; 85 (4): 349–56.
11. Cueto R., Valdivielso P., Lucena M.I., Carcia-Arias N.B. et al. Statins: Hepatic disease and hepatotoxicity risk. The Open Gastroenterology Journal 2008; 2: 18–23.
12. McKenney J.M., Davidson M.H., Jacobson T.A., Guyton J.R. Final Conclusions and Recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Am J Cardiol 2006; 97 (suppl): 89–94.

13. Korneeva O.N., Drapkina O.M. Possible applications ursodizoksiholevoy acid and statins to reduce cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. Russian Medical News 2011; 16 (3): 57–64. Russian (Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Возможности применения урсодизоксихолевой кислоты и статинов для уменьшения сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Российские Медицинские Вести 2011; 16 (3): 57–64).
14. Kiyici M., Gulten M., Gurel S., et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Can J Gastroenterol 2003; 17 (12): 713–8.
15. Cabezas G.R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial. Rev Clin Esp 2004; 204 (12): 632–5.
16. The national guidelines for the diagnosis and correction of lipid exchange for the prevention and treatment of atherosclerosis (IV revision). Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 6 (suppl 3): 1–58. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2009; 6 (Приложение 3): 1–58).
17. The efficacy and safety of drug therapy in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Cardiovascular Therapy and The prevention, 2009; 6 Appendix 4: 1–56. Russian (Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2009; 6 Приложение 4: 1–56).
18. Lauer M.S., D'Agostino R.B. The randomized registry trial – the next disruptive technology in clinical research? N Engl Med 2013; 363 (17): 1579–81.
19. Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Y. Registers in cardiology. Basic rules of conduct and a real opportunity. Cardiovascular Therapy and Prevention 2013; 12 (1): 4–9. Russian (Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2013; 12 (1): 4–9).
20. Martsevich S.Y., Drozdova L.Y., Kutishenko N.P., Ginsburg M.L. Registers as a way to study the effectiveness and safety of drugs. Clinician 2012; (3–4): 4–10. Russian (Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Клиницист 2012; (3–4): 4–10).
21. Drapkina O.M., Ashihmin Y.I., Ivashkin V.T. Statins and liver: friend or foe? A Critical Review. Heart 2011; 10 (1): 38–42. Russian (Драпкина О.М., Ашихмин Я.И., Ивашкин В.Т. Статины и печень: друзья или враги? Критический обзор. Сердце 2011; 10 (1): 38–42).
22. Bhardwaj S.S., Chalasani N. Lipid lowering Agents That Cause Drug-Induced Hepatotoxicity Clin Liver Dis 2007; 11 (3): 597–614.
23. Silva M., Matthews M.L., Jarvis C., et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy Clin Ther 2007; 29 (2): 253–60.
24. Martsevich S.Y., Drozdova L.Y., Lukina Y.V., et al. As clinicians evaluate the possibilities of modern medical therapy in patients with chronic ischemic heart disease. The results of the poll in Moscow and Voronezh. Ration Pharmacother Cardiol 2010; 6 (2): 145–8. Russian (Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Лукина Ю.В., и др. Как оценивают практические врачи возможности современной медикаментозной терапии больных хронической ишемической болезнью сердца. Результаты опросов в Москве и Воронеже. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6 (2): 145–8).
25. Lipson A., Fallis W., Wang X., Yi Y. Are patients with hyperlipidemia undertreated? Canadian Family Physician 2007; 53: 1503–1507.
26. Julian D. Translation of clinical trials into clinical practice. Journal of Internal Medicine 2004; 255: 309–316.
27. Martsevich S.Y., Gaisenk O.V., Tripkosh S.G., et al. Real practice of prescribing statins and its dependence on the observations in the prefecture of specialized medical center for patients with high risk of cardiovascular complications (according to the PROFIL register). Ration Pharmacother Cardiol 2013; 9 (4): 362–7. Russian (Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г., и др. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013; 9 (4): 362–7).
28. Jin J., Sklar G.E., Oh M.N.S., Li S.C. Factors affecting therapeutics compliance: A review from patient's perspective. Ther Clin Risk Manag 2008; 4 (1): 269–86.
29. Argo C.K., Loria P., Caldwell S.H., Lorando A. Statins in disease: a molehill, an iceberg, or neither. Hepatology 2008; 48 (2): 662–9.
30. Tzefos M., Olin J.L. 3-hydroxyl-3-methylglutaril coenzyme A reductase inhibitor use in chronic liver disease: a therapeutic controversy J Clin Lipidol 2011; 5 (6): 450–9.

*Впервые опубликована в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», 10 (2), 2014 г., стр. 147–152.*



**Ж.Д. Кобалава**, Ю.В. Котовская, Е.А. Троицкая  
РУДН, г. Москва

## Место трехкомпонентной терапии в лечении артериальной гипертонии: эффективность комбинации амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид

Результаты плацебо-контролируемых клинических исследований четко показали, что снижение артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) ведет к значительному уменьшению риска сердечно-сосудистых событий [1]. Устойчивое снижение систолического АД (САД) на 10 мм рт.ст. в течение 10 лет у пациентов с первой степенью АГ и дополнительными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) предотвращает 1 смерть среди 11 пролеченных пациентов [2].

### Обоснование комбинированной антигипертензивной терапии

Повышение АД является следствием взаимодействия множества факторов, специфическую причину удается идентифицировать редко. Многофакторный патогенез АГ и сложное взаимодействие факторов, регулирующих уровень АД, являются причиной того, что часто не удается нормализовать АД, избирательно воздействуя на один механизм. Более того, лекарственное воздействие на любой компонент регуляции АД приводит к компенсаторному ответу и активации контррегуляторных механизмов, которые уменьшают выраженность снижения АД, даже если воздействие было направлено на доминирующий патофизиологический механизм. Как следствие, ограниченная способность снижать АД наблюдается для всех классов антигипертензивных препаратов.

Фундаментальным требованием к любой комбинации является доказанное более выраженное

снижение АД, чем при использовании компонентов в монотерапии. Это может быть достигнуто при комбинировании препаратов, воздействующих на разные прессорные механизмы или эффективно блокирующих контррегуляторные ответы. Комбинирование двух препаратов может привести к частичной или полной аддитивности их гипотензивного эффекта. Выраженность взаимного усиления снижения АД зависит от того, насколько отчетливо действие каждого компонента в отношении прессорного механизма, на который он направлен, и от того, насколько различаются точки приложения действия препаратов, используемых в комбинации. Улучшение переносимости лечения является ключевым элементом рационального комбинирования лекарственных средств. Это достигается в тех случаях, когда фармакологические эффекты одного препарата нейтрализуют нежелательные эффекты другого. Так, использование комбинации

ингибитора АПФ (иАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА II) с дигидропиридиновым АК значительно снижает частоту возникновения ассоциированных с АК отеков, а также гипокалиемию, ассоциированную с приемом диуретиков. При этом комбинирование препаратов с дополняющим механизмом действия в малых дозах позволяет достигать такого же снижения АД, что и высокодозная монотерапия, но при этом уменьшается частота развития побочных эффектов.

Суммарные данные показывают, что, по крайней мере, 75% пациентам требуется комбинированная терапия для достижения рекомендованного уровня целевого АД [3–7].

### Фиксированные комбинации в лечении АГ

Комбинированный режим применения гипотензивных средств всегда присутствовал в арсенале средств для лечения АГ. Однако взгляды на место комбинирован-



ной терапии в лечении АГ неоднократно пересматривались. Первые фиксированные комбинации гипотензивных препаратов появились в начале 1960-х годов. Они были представлены следующими составами: резерпин + гидралазин + гидрохлортиазид; метилдопа + гидрохлортиазид; гидрохлортиазид + калийсберегающие диуретики.

В 70-е и 80-е годы XX века ведущее место заняли комбинации с использованием диуретика, как правило, в высокой дозе, с  $\beta$ -адреноблокаторами или препаратами центрального типа действия. С появлением новых классов препаратов популярность комбинированной терапии уменьшилась. В середине 80-х годов доминировала тактика дифференцированного выбора препаратов и применения их в режиме монотерапии. Комбинированная терапия рекомендовалась на поздних этапах лечения. В настоящее время маятник вернулся в исходное положение, что означает общее признание необходимости комбинированной терапии у большинства пациентов с АГ.

Новый виток в истории комбинированной гипотензивной терапии ознаменован появлением фиксированных комбинаций, не содержащих диуретика (антагонисты кальция (АК) + ингибиторы АПФ (иАПФ) или БРА II; дигидропиридиновые АК +  $\beta$ -адреноблокаторы). Уже в 1997 году в списке прилагаемых гипотензивных препаратов в докладе ОНК VI [1] было представлено 29 фиксированных гипотензивных препаратов. Более того, важным новшеством этого руководства стали рекомендации по применению низкодозовых комбинаций в качестве тактики первого выбора. В последующих рекомендациях международных экспертных сообществ этот подход укрепился в еще большей степени.

В документе, посвященном обновлению рекомендаций ЕОК/ЕОАГ по АГ [6], подчеркивает-

ся, что деление препаратов на первую, вторую и последующие линии выбора не имеет под собой научных и практических оснований ввиду потребности в комбинированной терапии для достижения целевого АД у большинства пациентов. Эксперты Американского общества по АГ в начале 2010 г. опубликовали специальный документ, в котором сформулирована позиция общества в отношении комбинированной терапии при АГ, приведены фармакологические обоснования для выбора специфических комбинаций препаратов и критерии групп пациентов, у которых комбинированная терапия может быть использована как первый шаг в лечении АГ [7].

Современные рекомендации по АГ допускают возможность использования комбинированной терапии в качестве стартовой у пациентов с АГ 2–3 степени и/или высоким риском. На сегодняшний день наиболее перспективными комбинациями являются комбинации блокаторов РААС с тиазидными диуретиками и блокаторами кальциевых каналов (БКК). Эти сочетания составляют 4 из 6 предложенных комбинаций с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью, и наиболее часто используются в рандомизированных клинических исследованиях [8–10].

Таким образом, **большинству пациентов для достижения контроля АД требуется комбинированная терапия**, при этом предпочтение отдается фиксированным комбинациям с целью улучшения приверженности пациентов к длительному лечению. Назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов позволяет избежать увеличения количества принимаемых таблеток и значительно упростить режим дозирования. Мета-анализ 9 исследований, в которых сравнивалось назначение комбинаций в фиксированной форме или в виде отдельных компонентов, показал, что ис-

пользование подхода «два препарата в одной таблетке» позволяет улучшить приверженность на 26% [11]. Следует подчеркнуть, что упрощение режима лечения является единственной стратегией, реально способной улучшить приверженность пациентов лечению. Стоимость фиксированных комбинаций может быть ниже по сравнению со свободными за счет использования компонентов в более низких дозах, а также за счет комбинирования оригинального препарата с качественным дженериком. К недостаткам комбинаций относится фиксированность доз компонентов и трудности в идентификации нежелательных явлений.

### Тройные фиксированные комбинации в лечении АГ

В истории фиксированных комбинированных антигипертензивных препаратов можно выделить следующие этапы: I – использование комбинаций, содержащих производные раувольфии и/или компоненты в высоких дозах; II – использование режимов, основанных на диуретиках в высоких или средних дозах, дополняемых  $\beta$ -адреноблокаторами, калийсберегающими диуретиками, иАПФ; III – использование комбинаций без диуретиков ( $\beta$ -адреноблокаторы + дигидропиридиновые АК; дигидропиридиновые АК + иАПФ/БРА II; недигидропиридиновые АК + иАПФ); IV – использование фиксированных низкодозовых комбинаций, содержащих, как правило, диуретики в очень низких дозах (гидрохлортиазид 6,25–12,5 мг; индапамид 0,625 мг) и, наконец, современный V этап – использование трехкомпонентных фиксированных комбинаций блокатора РААС, дигидропиридинового АК и низкой дозы гидрохлортиазида (ГХТ).

Возможность применения тройных комбинаций антигипертензивных препаратов обсуждается у пациентов, не достигших

целевого АД при использовании двухкомпонентных схем. Получено достаточное количество данных, свидетельствующих об эффективности и переносимости трехкомпонентной терапии.

История применения тройной комбинированной терапии берет свое начало в 1960–1970 гг. В исследовании Veterans Affairs Cooperative Study оценивалась эффективность тройной комбинации резерпина, гидралазина и ГХТ [12]. В настоящее время признание необходимости использования трехкомпонентной терапии основано на крупных исследованиях. Так, в исследовании **SCOPE** (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), проведенном с участием 4964 пожилых пациентов с АГ 2 степени (АД 160–179/90–99 мм рт.ст.), 49% пациентов получали 3 и более препарата к концу исследования [13]. Аналогично в исследовании **INVEST** (International Verapamil SR/Trandolapril Study) с участием пациентов с АГ (среднее АД 150/86 мм рт.ст.) и ИБС около половины пациентов, изначально получавших БКК или  $\beta$ -блокатор, к концу двухлетнего периода наблюдения принимали 3 и более препарата [14]. В исследовании **ALLHAT** (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) прием >3 препаратов потребовался 24% темнокожих пациентов, 24% белых пациентов, изначально получавших хлорталидон, 41 и 31% пациентов, получавших лизиноприл, и 28 и 25% пациентов соответствующих групп, получавших амлодипин [15]. В конце исследования **ACCOMPLISH** 32% из 11 506 пациентов с АГ и высоким риском ССЗ потребовался прием хотя бы одного антигипертензивного препарата в дополнение к начальной терапии беназеприлом/амлодипином или беназеприлом/ГХТ [16].

Канадское исследование **STITCH** (Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension) сравнивало эф-

фективность комбинированной терапии АГ с использованием сочетания иАПФ или БРА II и диуретика на старте с добавлением АК при необходимости для достижения целевого АД с подходом к терапии, использованным в канадских рекомендациях СНЕР (Canadian Hypertension Education Program). К концу исследования около 30% пациентов принимали 3 препарата, 65% из них достигли целевого АД. При этом значительная часть пациентов, получавших тройную терапию, относилась к группе с неосложненной и нетяжелой АГ (среднее АД 154/88 мм рт.ст.). Кроме того, исследование **STITCH** показало эффективность и хорошую переносимость тройной комбинации иАПФ или БРА II, тиазидного диуретика и АК. Эта упрощенная стратегия по достижению целевого АД оказалась более эффективной, чем лечение, основанное на модели, предложенной в рекомендациях СНЕР [17].

В мае 2009 г. FDA одобрило первую тройную комбинацию амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида (ГХТ) в одной таблетке. Затем были одобрены комбинации, состоящие из амлодипина/олмесартана/ГХТ и амлодипина/алискирена/ГХТ.

Требования FDA для одобрения фиксированных тройных комбинаций антигипертензивных препаратов, помимо проведения фармакологических и токсикологических исследований на крысах в течение 12 недель, исследовании биоэквивалентности комбинации по отношению к ее составляющим, включает необходимость демонстрации того, что комбинация трех препаратов позволяет добиться более выраженного снижения АД, чем комбинация любых двух составляющих. Основанием для одобрения является снижение АД >3 мм рт.ст. по сравнению с эффектами всех возможных двойных комбинаций в максимальных дозах [18].

Одобрение комбинации амлодипин/валсартан/гидрох-

лоротиазид было основано на результатах проспективного рандомизированного двойного слепого исследования [19], в котором оценивалась эффективность и безопасность ежедневного однократного приема тройной комбинации в сравнении с тремя вариантами двухкомпонентной терапии (амлодипин/валсартан, валсартан/гидрохлоротиазид или амлодипин/гидрохлоротиазид). В исследование был включен 2271 пациент с АГ 2 степени (исходное среднее АД 170/107 мм рт.ст.). Пациенты рандомизировались для приема трехкомпонентной комбинации или трех вариантов двухкомпонентной терапии. Общая продолжительность активной терапии составила 8 недель. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Стартовые дозы двухкомпонентных режимов были следующими: валсартан 160 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг, валсартан 160 мг/амлодипин 5 мг, амлодипин 5 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг. Пациенты, рандомизированные в группу тройной терапии, в течение 1 недели получали валсартан 160 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг с последующим добавлением амлодипина 5 мг. После двух недель активной терапии производилось удвоение доз всех компонентов комбинированных режимов, уменьшение доз препаратов не допускалось.

Уже через 2 недели активной терапии пациенты, получавшие тройную комбинацию (Ко-Эксфорж), характеризовались достоверно большим снижением САД и ДАД (рис. 2). При этом снижение САД при использовании комбинации валсартан 160 мг/амлодипин 5 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг превосходило таковое при использовании двухкомпонентных комбинаций более чем на 3 мм рт.ст. У 74,5% пациентов отмечалось снижение САД, по крайней мере, на 20 мм рт.ст. по сравнению с исходным уровнем (рис. 3). Уро-

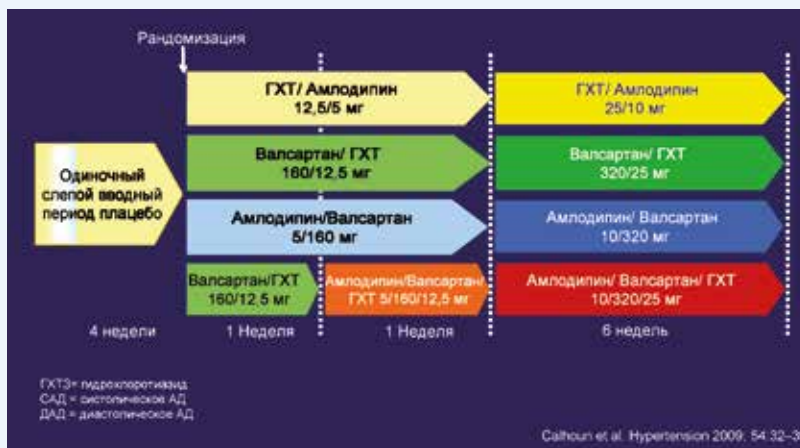


вень АД в группе тройной терапии составил 140,1/88,4 мм рт.ст., в группе валсартан 160 мг/амлодипин 5 мг – 143,6/90 мм рт.ст., валсартан 160 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг – 145,1/91,1 мм рт.ст., амлодипин 5 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг – 146,7/92,3 мм рт.ст. В качестве важного благоприятного фактора следует отметить раннее снижение САД у пациентов с тяжелой АГ (САД  $\geq 180$  мм рт.ст.) в группе тройной терапии на 49,6 мм рт.ст. против 39,9 – 43,6 мм рт.ст. на фоне двойных комбинаций [19, 20].

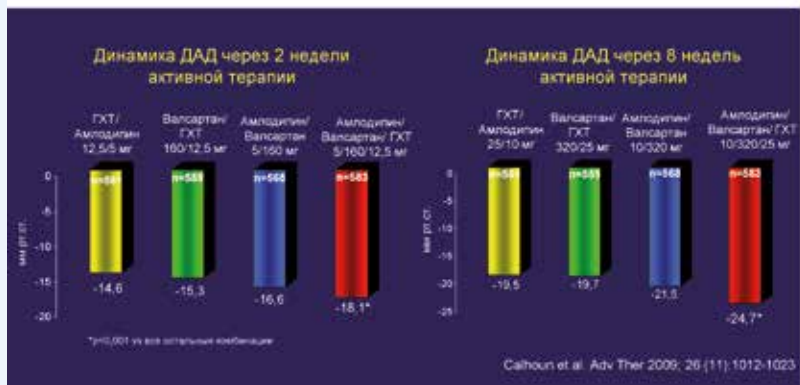
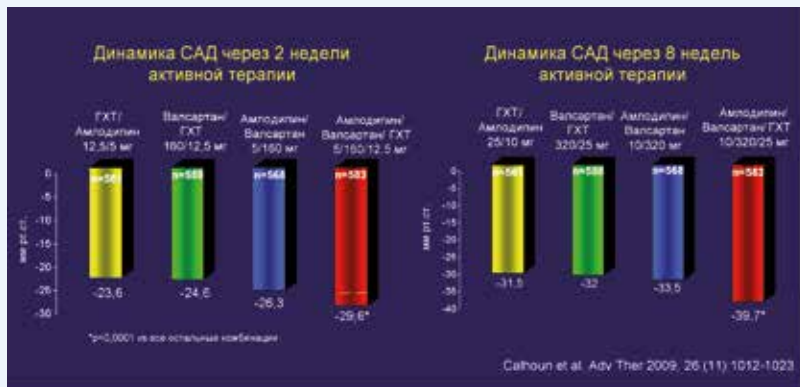
К концу исследования в группе тройной терапии снижение АД превосходило двойные комбинации более чем на 6 мм рт.ст. для САД и 3 мм рт.ст. для ДАД (рис. 2). Уровень АД в группе тройной терапии валсартан 320 мг/амлодипин 10 мг/гидрохлоротиазид 25 мг составил 130,1/81,8 мм рт.ст., в группе валсартан 320 мг/амлодипин 10 мг – 136,4/85,2 мм рт.ст., валсартан 320 мг/гидрохлоротиазид 25 мг – 137,8/86,8 мм рт.ст., амлодипин 10 мг/гидрохлоротиазид 25 мг – 138,8/87,4 мм рт.ст.

Доля пациентов, достигших целевого АД  $< 140/90$  мм рт.ст., была значительно выше в группе тройной терапии (70,8% vs 48,3% в группе валсартан/ГХТ, 54,1% в группе амлодипин/валсартан и 44,8% в группе амлодипин/ГХТ,  $p < 0,0001$  для всех групп сравнения) [19].

Частота побочных эффектов (ПЭ) существенно не различалась между группами. Периферические отеки (наиболее частый ПЭ в группе тройной терапии) возникали значительно реже, чем в группе двойной терапии с применением АК (4,5 и 8,7% случаев соответственно). Включение в комбинацию валсартана позволило предотвратить гипокалиемию, связанную с приемом диуретика. Таким образом, было подтверждено, что **рациональные комбинации уменьшают частоту развития метаболических и клинических ПЭ**, часто выявляемых в режиме монотерапии. Другие частые ПЭ включали головную боль (4,3% для тройной комбинации, 4,9–7% для двойной), головокружение



**Рисунок 1.** Дизайн исследования сравнения эффективности и безопасности тройной комбинации амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид с тремя вариантами двухкомпонентной терапии



**Рисунок 2.** Изменение систолического и диастолического АД на фоне применения Ко-Эксфоржа по сравнению с двойными комбинациями компонентов

(7,7 и 2,3–7% соответственно). Частота артериальной гипотонии ( $\leq 1,5\%$ ), синкопальных состояний ( $< 1\%$ ), постурального головокружения, головокружения на фоне нагрузки и ортостатической гипотонии ( $< 0,5\%$  каждый) оставалась низкой во всех группах наблюдения. Частота побочных эффектов не зависела от исходного САД [20]. Эффек-

тивность и переносимость тройной комбинации не зависели от возраста, пола и расы [19].

Таким образом, уже после 1 недели использования тройной комбинации валсартан 160 мг/амлодипин 5 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг было выявлено клинически и статистически значимое более выраженное снижение АД по сравнению с двойными

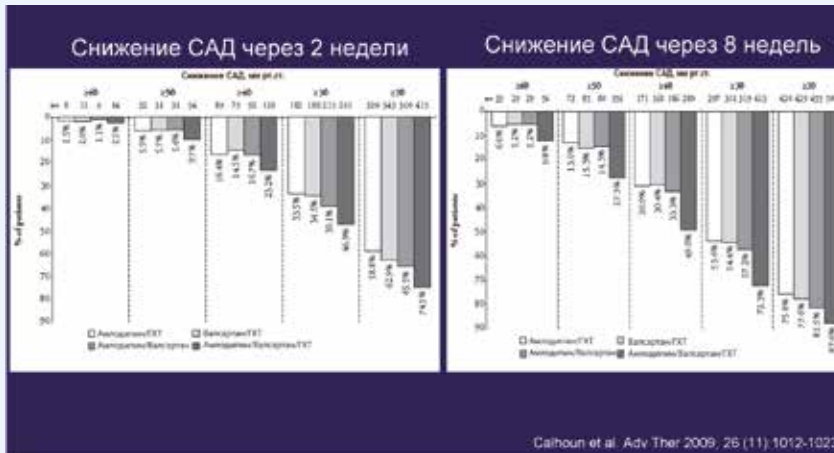


Рисунок 3. Распределение пациентов в зависимости от выраженности антигипертензивного ответа

комбинациями. Более того, уже на этом этапе было достигнуто снижение АД <140/90 мм рт.ст. Ранний эффект тройной комбинации был выявлен как в общей популяции исследования, так и в подгруппе с тяжелой систолической АГ.

В другом исследовании [21] изучалась эффективность тройной комбинации амлодипина/валсартана/ГХТ у пациентов, не достигших контроля над АД на фоне двухкомпонентной терапии валсартаном 320 мг/ГХТ 25 мг или амлодипином 10 мг/ГХТ 25 мг. В этом 8-недельном двойном слепом многоцентровом исследовании с параллельными группами пациентам изначально назначалась комбинация амлодипин/валсартан/ГХТ 5–10/160–320/25 мг, а при недостижении целевого АД через 4 недели доза увеличивалась до 10/320/25 мг. На 8-й неделе 67% достигли АД <140/90 мм рт.ст. И на 4, и на 8-й неделе отмечалось снижение среднего САД и ДАД на 8,1/7,4 и 10,4/9 мм рт.ст. соответственно. В группе валсартана/ГХТ после добавления амлодипина не отмечалось появление периферических отеков. Таким образом, тройная комбинация амлодипина/валсартана/ГХТ может быть эффективной и безопасной альтернативой для лечения АГ у пациентов, не достигших целевого АД на фоне приема двойной комбинации [21].

Сходные результаты были получены при добавлении ГХТ 12,5 мг или амлодипина 5 мг при неэффективности двойной терапии амлодипином 10 мг/валсартаном 160 мг или валсартаном 160 мг/ГХТ 25 мг соответственно [21]. В результате в первой группе было получено снижение среднего САД и ДАД на 10,8/5,2 мм рт.ст., а во второй – на 10,5/6,6 мм рт.ст. Все результаты были статистически значимыми ( $p < 0,0001$ ). Тройная комбинация в целом хорошо переносилась.

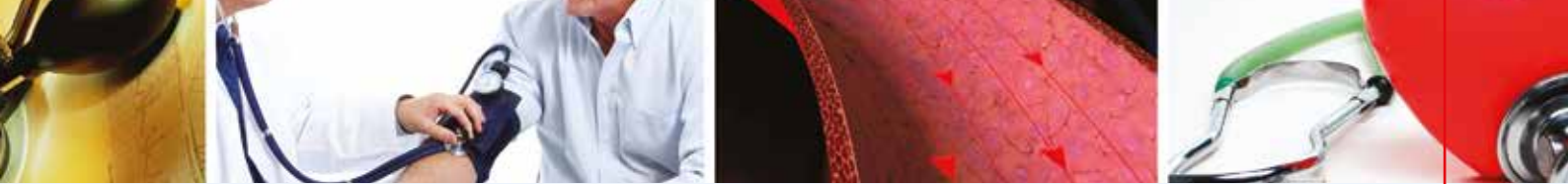
Два других недавно опубликованных исследования также продемонстрировали более высокий уровень контроля АД на фоне амлодипина/валсартана/ГХТ по сравнению с монотерапией или двойной терапией. В каждом из исследований использовался подход постепенного добавления препаратов: у пациентов, не достигших целевого АД на приеме амлодипина/валсартана, к терапии добавляли ГХТ. В исследовании *Ex-FAST* (Exforge in Failure After Single Therapy), целевое АД было достигнуто у 73% пациентов, получавших комбинацию амлодипин 5 мг/валсартан 160 мг/ГХТ 12,5 мг, и у 75% пациентов, получавших комбинацию этих препаратов в дозах 10/160/12,5 мг. При этом АД снизилось на 20/11,6 мм рт.ст. В исследовании *Ex-STAND* (Exforge Evaluation in Stage Two Hypertensives of African Descent) 57% темнокожих пациен-

тов с АГ 2 степени достигли целевого АД на фоне приема комбинации амлодипин/валсартан/ГХТ 10/320/12,5 мг [22, 23].

В аспекте обсуждения места трехкомпонентных комбинаций в лечении АГ представляют интерес результаты дополнительного анализа Российского наблюдательного исследования эффективности и переносимости препарата Эксфорж (амлодипин/валсартан) *ЭКСТРА-2* [24]. В этом исследовании приняли участие 2824 пациента, которым в условиях реальной клинической практики была назначена фиксированная комбинация амлодипина и валсартана, разрешалась и иная сопутствующая терапия. В качестве сопутствующей терапии 13,2% были назначены диуретики, 20,5% – бета-адреноблокаторы. У 95 пациентов, которым был назначен гидрохлоротиазид дополнительно к Эксфоржу, исходный уровень АД снизился на 45,1/22,0 мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ) через 12 нед. лечения, целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) достигли 85,3% пациентов, в то время как в целом по группе наблюдения среднее снижение АД составило 38,9/19,6 мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ), а контроля АД достигли 80% пациентов. Полученные данные продемонстрировали возможности улучшения контроля АД с использованием трехкомпонентной антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики в России.

Трехкомпонентная терапия может быть назначена в эффективном и хорошо переносимом режиме фиксированной комбинации, позволяющим достичь целевого АД у большинства пациентов с АГ. Одобренные FDA комбинации содержат БРА II или прямой ингибитор ренина, АК (амлодипин) и тиазидный диуретик (гидрохлоротиазид). *Ко-Эксфорж* – первая фиксированная комбинация трех препаратов, содержащая валсартан, амлодипин и гидрохлоротиазид, зарегистрированная в России. ■





## Список литературы

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
2. Ogden L.G., He J, Lydick E. et al. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension* 2000; 35: 539–543.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии* 2010; 3: 5–26.
4. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003; 42: 1206–1252.
5. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC); *Journal of Hypertension*. 25 (6): 1105–1137, June 2007.
6. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009; 18 (6): 308–47.
7. Gradman A.H., Basie J.N., Carter B.L., Bakris G.L. on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. *ASH Position Article. J Am Soc Hypertens* 2010; 4 (1): 42–50.
8. Pittrow D., Kirch W., Bramlage P, et al. Patterns of antihypertensive drug utilization in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 135–42.
9. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427–31.
10. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009, 27: 2121–2158.
11. Bangaore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120 (8): 713–719.
12. Black H.R. Triple fixed-dose combination therapy: back to the past. *Hypertension*. 2009; 54: 32–39.
13. Lithell H. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003 May; 21 (5): 875–86.
14. Pepine J. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
15. Wright J.T. et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlortalidone, amlodipine and lisinopril. *JAMA* 2005; 293: 1595–1608.
16. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
17. Feldman R.D. et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized control trial. *Hypertension* 2009; 53: 646–653.
18. [www.fda.gov](http://www.fda.gov) Division of Cardio-Renal Drug Products 25.04.2009
19. Calhoun D.A., Lacourciere Y., Chiang T.Y., Gazer R.D. Triple Antihypertensive Therapy With Amlodipine, Valsartan, and Hydrochlorothiazide: A Randomized Clinical Trial. *Hypertension* 2009; 54: 32–39.
20. Calhoun D.A., Lacourciere Y., Chiang T.Y., Gazer R.D. Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Triple Combination Therapy in Moderate/Severe Hypertension: Secondary Analyses Evaluating Efficacy and Safety. *Adv Ther* (2009); 26 (11): 1012–1023.
21. Deeks E.D. Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide: Fixed-Dose Combination in Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9 (6): 411–418.
22. Allemann Y., Fraile B., Lambert M., Barbier M., et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2008 Mar; 10 (36): 80–94.
23. Flack J.M., Calhoun D.A., Satlin L., et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study. *J Hum Hypertens*. 2009; 23: 479–489.
24. Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. от лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. *Системные гипертензии* 2010; 4: 14–20.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», Том 19, №4, 2011 г., стр. 271–275.

KZ/EXH/2016/01/504609

Человек и Лекарство – Казахстан № 1 (62), 2016

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

## КО-ЭКСПОРЖ®

УТВЕРЖДЕНА  
приказом председателя  
Комитета контроля медицинской  
и фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения и  
социального развития Республики Казахстан  
№306 от 23 апреля 2015 года

### Торговое название

Ко-Экспорж®

### Международное непатентованное название

Нет

### Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой,  
5 мг/160 мг/12,5 мг и 10 мг/160 мг/12,5 мг

### Состав

Одна таблетка содержит

**активные вещества:** амлодипина бесилат 6,94 мг или 13,87 мг (эквивалентно 5,00 мг или 10,00 мг амлодипина), валсартан 160,00 мг, гидрохлоротиазида 12,50 мг

**вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая; кросповидон; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат

**состав оболочки:** основная покрывающая смесь белая \*(для дозировки 5 мг/160 мг/12,5 мг и 10 мг/160 мг/12,5 мг), основная покрывающая смесь желтая \*\* (для дозировки 10 мг/160 мг/12,5 мг), основная покрывающая смесь красная \*\*\* (для дозировки 10 мг/160 мг/12,5 мг),

\* гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль 4000 (макрогол 4000), тальк

\*\* гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), железа оксид желтый (Е 172), полиэтиленгликоль 4000 (макрогол 4000), тальк

\*\*\* гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), железа оксид красный (Е 172), полиэтиленгликоль 4000 (макрогол 4000), тальк

### Описание

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской, гравировкой «NVR» на одной стороне и «VCL» на другой стороне таблетки (для дозировки 5 мг/160 мг/12,5 мг).

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой бледно-желтого цвета, с фаской, гравировкой «NVR» на одной стороне и «VDL» на другой стороне таблетки (для дозировки 10 мг/160 мг/12,5 мг)

### Фармакотерапевтическая группа

Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин. Ангиотензина II антагонисты в комбинации с другими препаратами. Ангиотензина II антагонисты, другие комбинации. Валсартан, амлодипин и гидрохлоротиазид.

Код АТХ C09D X01

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

Фармакокинетика амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида имеет линейный характер.

#### Амлодипин

**Абсорбция:** после приема внутрь в отдельности амлодипина в терапевтических дозах пиковая концентрация в плазме достигается через 6–12 часов. Значения абсолютной биодоступности по расчетам находятся в пределах 64% и 80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

**Распределение:** объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг. *In vitro* исследования показали, что примерно 97,5% циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы.

**Биотрансформация:** амлодипин экстенсивно (примерно 90%) метаболизируется в печени с образованием инертных метаболитов.

**Выведение:** выведение амлодипина из плазмы носит двухфазный характер с конечным периодом полувыведения примерно от 30 до 50 часов. Равновесные плазменные концентрации достигаются после продолжительного применения в течение 7–8 дней. Десять процентов неизмененного амлодипина и 60% метаболитов амлодипина выводятся с мочой.

#### Валсартан

**Абсорбция:** после приема внутрь в отдельности валсартана пиковые концентрации препарата в плазме достигаются в течение 2–4 часов. Средняя величина абсолютной биодоступности составляет 23%. Прием еды снижает экспозицию валсартана (по измерениям AUC) примерно на 40% и пиковую плазменную концентрацию ( $C_{max}$ ) примерно на 50%, однако спустя 8 часов после принятия дозы плазменная концентрация аналогична показателям групп, принимавших препарат с едой и натощак. Данное снижение в показателе AUC, однако, не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта и валсартан, следовательно, можно принимать, как вместе с едой, так и без.

**Распределение:** объем распределения в равновесном состоянии валсартана после внутривенного применения составляет около 17 литров, указывая на то, что валсартан не имеет высокого распределения в тканях. Валсартан в значительной степени (94–97%) связывается с белками сыворотки крови, в основном с сывороточным альбумином.

**Биотрансформация/метаболизм:** валсартан не подвергается значительной биотрансформации, поскольку только около 20% дозы выводится в виде метаболитов. Гидрокси-метаболит определялся в плазме крови в низких концентрациях (меньше 10% AUC валсартана). Данный метаболит фармакологически инертен.

**Выведение:** валсартан демонстрирует мультиэкспоненциальную кинетику распада ( $T_{1/2\alpha} < 1$  ч. и  $T_{1/2\beta}$  порядка 9 ч.). Валсартан преимущественно выводится с калом (около 83% дозы) и мочой (около 13% дозы), главным образом, в неизмененном виде. После внутривенного введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч, а почечный клиренс составляет 0,62 л/ч. (порядка 30% общего клиренса). Период полувыведения валсартана составляет 6 часов.

#### Гидрохлоротиазид

**Абсорбция:** Выведение гидрохлоротиазида после перорального приема происходит быстро ( $T_{max}$  – около 2 часов). В терапевтическом диапазоне доз средняя величина AUC возрастает линейно и пропорционально дозе. При совместном приеме с едой отмечалось как увеличение, так и снижение системной доступности гидрохлоротиазида по сравнению с приемом натощак. Величина данного эффекта незначительна и имеет небольшую клиническую важность. Абсолютная биодоступность гидрохлоротиазида составляет 70% после перорального приема препарата.

**Распределение:** Кинетика распределения и выведения в целом описывается как биэкспоненциальная убывающая функция. Кажущийся объем распределения составляет 4–8 л/кг. Циркулирующий гидрохлоротиазид связывается с белками сыворотки (40–70%), преимущественно с альбумином сыворотки. Гидрохлоротиазид также кумулирует в эритроцитах, превышая приблизительно в 3 раза уровень в плазме.

**Биотрансформация/метаболизм:** Гидрохлоротиазид выводится преимущественно в виде неизмененного вещества.

**Выведение:** Период полувыведения гидрохлоротиазида из плазмы в конечной фазе составляет в среднем 6–15 часов. При повторных назначениях фармакокинетика гидрохлоротиазида не изменяется, а при назначении один раз в сутки кумуляция незначительна. Более 95% дозы в неизмененном виде выводятся с мочой.

#### Амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид

После приема внутрь препарата Ко-Экспорж® пиковая концентрация в плазме амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида у здоровых взрослых добровольцев достигается через 6–8 часов, 3 часа и 2 часа, соответственно. Скорость и степень абсорбции амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида из препарата Ко-Экспорж® эквивалентны значениям, наблюдаемым при применении в отдельности.

#### Фармакодинамика

Препарат Ко-Экспорж® является комбинированным препаратом трех антигипертензивных веществ с дополняющим друг друга механизмом контроля артериального давления у пациентов с эссенциальной гипертензией: амлодипин относится к классу антагонистов кальция, валсартан – к классу препаратов антагонистов ангиотензина II, а гидрохлоротиазид – к классу тиазидных диуретиков. Комбинация данных компонентов обладает аддитивным антигипертензивным эффектом, уменьшая артериальное давление в большей степени, чем каждый компонент в отдельности.

#### Амлодипин

Компонент амлодипин в составе препарата Ко-Экспорж® ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в сердечную и сосудистую гладкую мускулатуру. Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым релаксирующим действием на гладкую мускулатуру сосудов, что приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления и артериального давления. Результаты экспериментальных исследований указывают на то, что амлодипин связывается с дигидропиридиновыми и недигидропиридиновыми центрами связывания. Сократительные процессы сердечной мышцы и гладкой мускулатуры сосудов зависят от перемещения внеклеточных ионов кальция в данные клетки через специфические ионные каналы.

После введения терапевтических доз пациентам с артериальной гипертензией амлодипин вызывает расширение сосудов, приводя к снижению артериального давления в положении лежа на спине и в положении стоя. Данные снижения артериального давления не сопровождаются значительным изменением частоты сердечных сокращений или уровня плазменных катехоламинов при хронической дозировке.

Концентрации препарата в плазме крови коррелируют с терапевтическим ответом, как у молодых, так и у пожилых пациентов.

У пациентов с артериальной гипертензией и нормальной функцией почек терапевтические дозы амлодипина приводят к снижению почечного сосудистого сопротивления, а также к увеличению скорости клубочковой фильтрации и эффективного почечного плазматического без изменений со стороны фильтрационной фракции или протеинурии.

Как и другие блокаторы кальциевых каналов, измерение параметров гемодинамики функции сердца в покое и при физической нагрузке (или ходьбе) у пациентов с нормальной функцией желудочков, получавших амлодипин, в целом показало небольшое повышение сердечного индекса без значительного влияния на показатель  $dP/dt$  или на конечное диастолическое давление или объем в левом желудочке. В гемодинамических исследованиях амлодипин не ассоциировался с отрицательным инотропным эффектом при применении в пределах терапевтической дозы у интактных животных и людей, даже при комбинированном применении с бета-блокаторами у людей.

Амлодипин не изменяет функцию синусового узла или предсердно-желудочковой проводимости у интактных животных или людей. В клинических исследованиях, в которых амлодипин применялся в комбинации с бета-блокаторами у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией, нежелательные явления по данным параметров ЭКГ не наблюдались.

Амлодипин продемонстрировал благоприятный клинический эффект у пациентов с хронической стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ангиографически подтвержденной болезнью коронарных артерий.

#### Валсартан

Валсартан является пероральным активным, сильнодействующим и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II. Он выборочно влияет на рецепторы подтипа AT<sub>1</sub>, которые отвечают за установленное действие ангиотензина II. Повышенные уровни ангиотензина II в плазме крови после блокады AT<sub>1</sub> рецепторов валсартаном могут стимулировать неблокированный AT<sub>2</sub> рецептор, который, по-видимому, уравновешивает эффект AT<sub>1</sub> рецептора. Выраженной частичной агонистической активности в отношении рецепторов подтипа AT<sub>1</sub> валсартан не проявляет и имеет более высокое  $IC_{50}$  (примерно в 20 000 раз) к рецепторам подтипа AT<sub>1</sub>, чем к рецепторам подтипа AT<sub>2</sub>.

Валсартан не ингибирует АПФ, также известный как киназа II, превращающий ангиотензин I в ангиотензин II и деградирующий брадикинин. В виду отсутствия воздействия на АПФ и потенцирования брадикинина или вещества P, связь антагонистов ангиотензина II с кашлем маловероятна. В клинических испытаниях, в которых валсартан сравнивался с ингибитором АПФ, частота возникновения сухого кашля была значительно ( $P < 0,05$ ) меньше у пациентов, получавших валсартан, чем у пациентов, получавших ингибитор АПФ (2,6% по сравнению с 7,9%, соответственно). В клиническом исследовании пациентов с сухим кашлем в анамнезе во время терапии АПФ ингибитором, 19,5% испытуемых, принимавших валсартан, и 19,0% испытуемых, принимавших тиазидный диуретик, отмечали кашель по сравнению с 68,5%

испытуемых, проходивших терапию с помощью ингибитора АПФ (P<0,05). Валсартан не связывается и не блокирует другие рецепторы гормона или ионные каналы, известные своей значимостью в сердечно-сосудистом регулировании.

Применение валсартана у пациентов с артериальной гипертензией снижает артериальное давление без влияния на частоту пульса.

У большинства пациентов после принятия внутрь разовой дозы начало гипотензивного действия отмечается в течение 2 часов, а пиковое снижение артериального давления достигается в течение 4–6 часов. После приема дозы антигипертензивное действие сохраняется на протяжении 24 часов. При соблюдении режима повторного дозирования максимальное снижение артериального давления с применением любой дозы, как правило, достигается в течение 2–4 недели и сохраняется при длительной терапии. Быстрая отмена валсартана не ассоциировалась с «рикошетной» гипертензией или другими побочными клиническими явлениями.

Валсартан продемонстрировал значительное снижение количества госпитализаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II–IV класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации). Наибольшая польза наблюдалась у пациентов, не получавших ингибиторы АПФ или бета-блокаторы. Валсартан также продемонстрировал снижение показателя смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у клинически стабильных пациентов с левожелудочковой недостаточностью или дисфункцией левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда.

#### Гидрохлоротиазид

Основной точкой приложения действия тиазидных диуретиков является дистальный извитой почечный канал. Известно, что в корковом веществе почки расположен высокочувствительный рецептор с основным центром для связывания тиазидного диуретика и подавления реабсорбции ионов натрия (Na<sup>+</sup>) и хлора (Cl<sup>-</sup>) в дистальном извитом канальце. Механизм действия тиазидов направлен на ингибирование транспорта Na<sup>+</sup> и Cl<sup>-</sup>, по-видимому, посредством конкуренции за участки связывания ионов Cl<sup>-</sup> в данной системе. В результате происходит:

непосредственно, увеличение экскреции натрия и хлора примерно в одинаковой степени

косвенно, уменьшение объема плазмы вследствие действия диуретика с последующим повышением активности плазменного ренина, повышением секреции альдостерона, повышением выведения с мочой калия и снижением сывороточного калия.

#### Показания к применению

лечение эссенциальной (первичной) артериальной гипертензии

Данный комбинированный препарат не показан для начальной терапии артериальной гипертензии.

#### Способ применения и дозы

Рекомендованная доза препарата Ко-Эксфорж® составляет одну таблетку в сутки.

Пациенты с неподдающимся адекватному контролю при двухкомпонентной терапии артериальным давлением могут быть сразу переведены на комбинированную терапию препаратом Ко-Эксфорж®.

Для удобства, пациенты, получающие валсартан, амлодипин и гидрохлоротиазид в отдельных таблетках, могут быть переведены на Ко-Эксфорж®, содержащий данные компоненты в идентичных дозах. Пациенты, у которых наблюдаются дозозимитирующие побочные действия при любой двухкомпонентной комбинации компонентов препарата Ко-Эксфорж®, могут быть переведены на препарат Ко-Эксфорж®, содержащий меньшую дозу такого компонента, для достижения аналогичного снижения артериального давления.

Доза может быть увеличена через две недели. Максимальный антигипертензивный эффект препарата Ко-Эксфорж® достигается в течение двух недель после изменения дозы. Максимальная рекомендуемая доза препарата составляет 10 мг/320 мг/25 мг.

Препарат Ко-Эксфорж® можно принимать с пищей или независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

#### Особые группы пациентов

**Пациенты пожилого возраста (в возрасте старше 65 лет)**

Для пожилых пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется коррекции начальной дозы. Лечение следует начинать с наименьшей доступной дозы амлодипина. Наименьшая дозировка амлодипина в препарате Ко-Эксфорж® составляет 5 мг.

#### Детский и подростковый возраст до 18 лет

Препарат Ко-Эксфорж® не рекомендован пациентам

младше 18 лет в виду отсутствия данных по безопасности и эффективности.

#### Нарушение функции почек

Ввиду содержания гидрохлоротиазида препарат Ко-Эксфорж® противопоказан пациентам с анурией и должен применяться с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин.). Тиазидные диуретики неэффективны в качестве монотерапии при тяжелой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин.), но могут оказывать полезное действие при применении с осторожностью в комбинации с петлевым диуретиком даже у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин. Больным со слабо или умеренно выраженными нарушениями функции почек коррекция дозы препарата Ко-Эксфорж® не требуется.

#### Нарушение функции печени

Ввиду содержания валсартана, гидрохлоротиазида и амлодипина больным с печеночной недостаточностью или obstructивными нарушениями желчевыводящих путей следует соблюдать особую осторожность при приеме препарата Ко-Эксфорж®. Лечение следует начинать с наименьшей доступной дозы амлодипина. Наименьшая дозировка амлодипина в препарате Ко-Эксфорж® составляет 5 мг.

#### Побочные действия

Нижеприведенные побочные реакции классифицированы по частоте возникновения, причем наиболее распространенные указаны первыми.

#### Амлодипин

Часто (>1/100, <1/10)

- головная боль, сонливость, головокружение
- учащенное сердцебиение
- приливы
- гиперемия
- боль в животе, тошнота
- отек, утомляемость

Нечасто (>1/1000, <1/100)

- бессонница, изменения настроения, включая тревожность
- тремор, гипестезия, дисгевзия, парестезия, обморок
- нарушение зрения, диплопия
- тиннит
- артериальная гипотензия
- одышка, ринит
- рвота, диспепсия, сухость во рту, запор, диарея
- алопеция, гипергидроз, зуд, сыпь, пурпура, нарушение окраски кожи, фоточувствительность
- боль в спине, мышечные спазмы, миалгия, артралгия
- расстройство мочеиспускания, никтурия, поллакиурия
- гинекомастия, эректильная дисфункция
- астения, боль, недомогание, боль в груди
- снижение или повышение массы тела

Очень редко (≥1/10 000)

- тромбоцитопения, лейкопения
- аллергические реакции
- гипергликемия
- периферическая нейропатия, мышечная гипертония
- аритмия, брадикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая пароксизмальная тахикардия, инфаркт миокарда
- васкулит
- кашель
- панкреатит, гастрит, гиперплазия десен
- гепатит, желтуха
- ангионевротический отек, крапивница, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона
- увеличение уровня печеночных ферментов (чаще всего связано с холестазом)

#### Валсартан

Побочные действия, полученные из клинических исследований, постмаркетингового опыта и лабораторных данных, представлены далее в соответствии с частотой возникновения.

В виду отсутствия возможности применить определенную частоту всем побочным эффектам, полученным из постмаркетингового опыта и лабораторных данных, эти побочные действия классифицируются как с «неизвестной» частотой.

Нечасто (>1/1000, <1/100)

- головокружение (вертиго)
- кашель
- боль в животе
- утомляемость

Неизвестно

- снижение гемоглобина, снижение гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения
- реакция гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь

- повышения уровня калия в крови
- васкулит
- нарушения показателей функции печени, включая повышение уровня билирубина в крови
- ангионевротический отек, буллезный дерматит, сыпь, зуд
- миалгия
- почечная недостаточность и нарушение функции почек, повышенный уровень креатинина в крови

Приведенные ниже случаи также наблюдались во время клинических испытаний у пациентов, страдающих гипертензией, независимо от взаимосвязи этих случаев с исследуемым лекарственным средством: бессонница, снижение полового влечения, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.

#### Гидрохлоротиазид

Очень часто (≥1/10)

- гипокалиемия, повышение уровня липидов в крови (в основном при приеме высоких доз)

Часто (>1/100, <1/10)

- гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, снижение аппетита
- ортостатическая гипотензия, которая может усугубляться приемом алкоголя, обезболяющих или седативных средств
- легкая тошнота, рвота
- крапивница и другие формы сыпи
- эректильная дисфункция

Редко (>1/10 000, <1/1000)

- тромбоцитопения, иногда с пурпурой
- гиперкальциемия, гипергликемия, глюкозурия и ухудшение диабетического метаболического статуса
- нарушения сна
- головная боль, головокружение, депрессия и парестезия
- нарушение зрения, в особенности в течение первых недель терапии
- аритмия
- желудочно-кишечный дискомфорт, запор, диарея
- холестаза или желтуха
- фотосенсибилизация

Очень редко (≥1/10)

- лейкопения, агранулоцитоз, угнетение функции костного мозга и гемолитическая анемия
- некротический васкулит, реакции гиперчувствительности – респираторный дистресс-синдром, включая пневмонит и отек легких
- гипохлоремический алкалоз
- панкреатит
- токсический эпидермальный некролиз, реакции типа кожной красной волчанки, реактивация кожной красной волчанки

Неизвестно

- апластическая анемия
- закрытоугольная глаукома
- мультиформная эритема
- мышечные спазмы
- острая почечная недостаточность, нарушения функции почек
- лихорадка, астения

#### Противопоказания

- повышенная чувствительность к амлодипину, валсартану, гидрохлоротиазиду, другим производным сульфонамида или к любому из вспомогательных веществ
- беременность и грудное вскармливание
- билирубинный цирроз и холестаза
- анурия
- наследственный ангионевротический отек или отек у пациентов на фоне предшествующей терапии ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II
- одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина, в том числе валсартана, или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

#### Лекарственные взаимодействия

##### Амлодипин

Следующие потенциальные взаимодействия могут иметь место в виду содержания амлодипина в препарате Ко-Эксфорж®:

**Симвастатин:** комбинированное применение многократных доз амлодипина 10 мг с симвастатином 80 мг привело к 77% увеличению экспозиции симвастатина при сравнении с применением только симвастатина. Рекомендуется ограничить дозу симвастатина до 20 мг в сутки у пациентов, принимающих амлодипин.

**Ингибиторы CYP3A4:** комбинированная терапия суточ-

ной дозы дилтиазема 180 мг с амлодипином 5 мг у пожилых пациентов с гипертонической болезнью приводила к 1,6-кратному увеличению системной экспозиции амлодипина. Тем не менее, сильные ингибиторы СYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут повысить концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем. Поэтому следует проявлять осторожность при комбинированном применении амлодипина с ингибиторами СYP3A4.

#### *Грейпфрутовый сок*

Экспозиция амлодипина может увеличиваться при одновременном применении с грейпфрутовым соком, в виду ингибирования СYP3A4. Тем не менее, совместное употребление 240 мл грейпфрутового сока с однократной дозой амлодипина 10 мг двадцатью здоровыми добровольцами не продемонстрировало значительного воздействия на фармакокинетику амлодипина.

**Индукторы СYP3A4:** информация о количественных эффектах индукторов СYP3A4 в отношении амлодипина отсутствует. Пациентов следует контролировать на предмет адекватного клинического эффекта при комбинированном применении амлодипина с индукторами СYP3A4.

При монотерапии амлодипин продемонстрировал безопасное применение со следующими препаратами: тиазидные диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, нитраты продолжительного действия, сублингаальный нитроглицерин, дигоксин, варфарин, аторвастатин, силденафил, маалокс (алюминия гидроксид, магния гидроксид, симетикон), циметидин, нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, пероральные гипогликемические средства.

#### **Валсартан**

Ввиду содержания валсартана в препарате Ко-Эксфорж® могут наблюдаться следующие потенциальные лекарственные взаимодействия:

**Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) ингибиторами рецепторов ангиотензина, ингибиторами АПФ или алискиреном:** Комбинированное применение ингибиторов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, с другими препаратами, воздействующими на РАС, связано с увеличением частоты гипотензии, гиперкалиемии и изменениями функции почек по сравнению с монотерапией. Рекомендуется мониторировать артериальное давление, функцию почек и электролиты у пациентов, принимающих препарат Ко-Эксфорж® и другие препараты, влияющие на РАС.

Необходимо избегать комбинированного применения ингибиторов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, или АПФ с алискиреном у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин.).

Комбинированная терапия с применением антагонистов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном противопоказана пациентам с сахарным диабетом 2 типа.

**Калий:** комбинированное применение калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей солей или других препаратов, способных повысить уровень калия (например, гепарин), требует соблюдения осторожности и частого контроля уровня калия.

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП),** включая селективные ингибиторы ЦОГ-2: при одновременном применении антагонистов ангиотензина II с НПВП может возникнуть ослабление антигипертензивного эффекта.

Кроме того, у пациентов пожилого возраста, с уменьшением объема жидкости (включая тех пациентов, кто принимает диуретики) комбинированное применение антагонистов ангиотензина II и НПВП может привести к повышенному риску ухудшения функции почек. Поэтому в начале или при модификации терапии рекомендуется контролировать функцию почек у пациентов с комбинированной терапией валсартаном и НПВП.

**Транспортеры: in vitro** результаты исследования ткани печени человека свидетельствуют о том, что валсартан является субстратом переносчика печеночного захвата ОАТР1В1 и субстратом печеночного эффлюксного переносчика MRP2. Комбинированное применение ингибиторов переносчика захвата (рифампицин, циклоспорин) или эффлюксного переносчика (ритонавир) может увеличить системное воздействие валсартана.

При монотерапии валсартаном не обнаружены клинически значимые лекарственные взаимодействия со следующими препаратами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин и глибенкламид.

#### **Гидрохлоротиазид**

Ввиду содержания гидрохлоротиазида в препарате Ко-Эксфорж® могут наблюдаться следующие потенциальные лекарственные взаимодействия:

**Прочие антигипертензивные препараты:** Тиазиды усиливают гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов, таких как гуанетидин, метилдопа, бета-адреноблокаторы, вазодилаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и прямые ингибиторы ренина (ПИР).

**Миорелаксанты:** Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, усиливают действие миорелаксантов, например, производных кураре.

**Лекарственные препараты, влияющие на сывороточный уровень калия:** Гипокалиемическое действие диуретиков может быть усилено при совместном применении с калийуретическими диуретиками, кортикостероидами, адренокортикотропным гормоном, амфотерицином, карбеноксолоном, пенициллином G, производными салициловой кислоты или антиаритмическими средствами.

**Лекарственные препараты, влияющие на сывороточный уровень натрия:** Гипонатриемическое действие диуретиков может быть усилено при совместном применении с такими препаратами, как антидепрессанты, антипсихотики, противозипелитические препараты и т.д. Необходимо соблюдать осторожность при длительном применении данных препаратов.

**Противодиабетические средства:** Тиазиды могут изменять толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция доз инсулина и пероральных противодиабетических препаратов.

**Глюкозиды наперстянки:** Гипокалиемия или гипомagneмия, вызываемые тиазидами, могут возникнуть в качестве возможных нежелательных явлений, способствующих началу дигиталисной аритмии сердца.

**НПВП и селективные ЦОГ-2 препараты:** Совместное применение с НПВП (например, производные салициловой кислоты, индометацин) может ослаблять диуретическое и гипотензивное действие тиазидного компонента препарата Ко-Эксфорж®. Сопутствующая гиповолемия может вызывать острую почечную недостаточность.

**Аллопуринол:** Комбинированное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) может увеличивать частоту возникновения реакций повышенной чувствительности на аллопуринол.

**Амантадин:** Комбинированное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) может увеличить риск возникновения побочных действий амантадина.

**Противоопухолевые препараты (например, циклофосфамид, метотрексат):** Комбинированное применение тиазидных диуретиков может снижать почечную экскрецию цитотоксических средств и усиливать их миелосупрессивное действие.

**Антихолинергические препараты:** Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) могут повышать биодоступность тиазидных диуретиков, что, очевидно, связано со снижением двигательной активности ЖКТ и скоростью опорожнения желудка. В свою очередь, фармакокинетики, такие как цизаприд, могут снижать биодоступность тиазидных диуретиков.

**Ионообменные смолы:** Холестирамин и коlestипол снижают абсорбцию тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид. Однако, регулирование дозирования гидрохлоротиазида и смол, при котором, гидрохлоротиазид применяется, по крайней мере, за 4 часа до или 4–6 часов после применения смол, потенциально минимизирует взаимодействие.

**Витамин D:** Применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, с витамином D или солями кальция может усилить повышение сывороточного уровня кальция.

**Циклоспорин:** Сопутствующая терапия с применением циклоспорина может увеличивать риск гиперурикемии и подагрических осложнений.

**Кальциевые соли:** Сопутствующее применение тиазидных диуретиков может привести к гиперкальциемии, увеличивая канальцевую реабсорбцию кальция.

**Диазоксид:** Тиазидные диуретики могут усилить гипергликемическое действие диазоксидов.

**Метилдопа:** Имеются литературные данные о развитии гемолитической анемии при сопутствующем приеме гидрохлоротиазида и препаратов метилдопы.

**Алкоголь, барбитураты или наркотические средства:** Сопутствующее применение тиазидных диуретиков с алкоголем, барбитуратами или наркотическими средствами может усилить ортостатическую гипотензию.

**Прессорные амины:** Гидрохлоротиазид может снизить ответ на прессорные амины, например, норэдреналин. Клиническая значимость данного эффекта неоднозначна и недостаточна для исключения их применения.

#### **Валсартан-гидрохлоротиазид**

Ввиду содержания обоих компонентов (валсартан и/или гидрохлоротиазид) в препарате Ко-Эксфорж® могут на-

блюдаться следующие лекарственные взаимодействия:

**Литий:** Зарегистрированы обратимые повышения сывороточной концентрации лития и токсичности во время комбинированного применения препаратов лития и ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензина II рецепторов или тиазидов. Поскольку почечный клиренс лития снижается тиазидами, риск токсичности лития может дополнительно возрастать при применении препарата Ко-Эксфорж®. Таким образом, во время комбинированного применения рекомендуется тщательный мониторинг концентрации лития в сыворотке.

#### **Особые указания**

**Пациенты со сниженным уровнем натрия и/или уменьшенном объеме циркулирующей крови (ОЦК)**

Выраженная артериальная гипотензия, включая ортостатическую гипотензию, наблюдалась у 1,7% пациентов, получавших максимальную дозу препарата Ко-Эксфорж® (10/320/25 мг), по сравнению с 1,8% пациентов, получавших валсартан/гидрохлоротиазид (320/25 мг), 0,4% пациентов, получавших амлодипин/валсартан (10/320 мг), и 0,2% пациентов, получавших гидрохлоротиазид/амлодипин (25/10 мг), в рамках контролируемого исследования у пациентов с несложненной артериальной гипертензией умеренной и тяжелой степени.

Развитие симпоматической артериальной гипотензии возможно в редких случаях после начала терапии препаратом Ко-Эксфорж® у пациентов с тяжелой степенью истощения натрия и/или ОЦК, например, пациенты, принимающие диуретики в высоких дозах. Начинать терапию препаратом Ко-Эксфорж® следует только после коррекции предсуществующего снижения уровня натрия и/или ОЦК при тщательном медицинском наблюдении.

В случае развития выраженной артериальной гипотензии при приеме препарата Ко-Эксфорж®, пациенту следует уложить в горизонтальное положение на спине и, при необходимости, провести внутривенную инфузию физиологического раствора. После того, как артериальное давление стабилизируется, лечение может быть продолжено.

#### **Нарушение функции почек**

Ввиду содержания гидрохлоротиазида препарат Ко-Эксфорж® необходимо применять с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин.). Тиазидные диуретики могут вызывать азотемию у пациентов с хроническим заболеванием почек. Тиазидные диуретики неэффективны в качестве монотерапии при тяжелой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин.), но могут оказать полезное действие при применении с осторожностью в комбинации с петлевыми диуретиками даже у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин. Пациентам с нарушением функции почек незначительной и умеренной степени корректировка дозы препарата Ко-Эксфорж® не требуется. Необходимо избегать применения ингибиторов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, или АПФ с алискиреном у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин.).

#### **Стеноз почечной артерии**

Препарат Ко-Эксфорж® должен применяться с осторожностью при лечении артериальной гипертензии у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии и стенозом единственной почки в виду возможного увеличения уровня мочевины крови и сывороточного креатинина у таких пациентов.

#### **Трансплантация почки**

Опыт применения препарата Ко-Эксфорж® у пациентов с недавно перенесенной трансплантацией почки отсутствует.

#### **Нарушение функции печени**

Валсартан выводится, главным образом, в неизменном виде с желчью, в то время как амлодипин экстенсивно метаболизируется в печени. Ввиду содержания валсартана, гидрохлоротиазида и амлодипина, при назначении препарата Ко-Эксфорж® пациентам с печеночной недостаточностью или обструктивными нарушениями желчевыводящих путей следует соблюдать особую осторожность.

#### **Ангioneвротический отек**

Ангioneвротический отек, включая отек гортани и голосовой щели, приводящий к обструкции дыхательных путей и/или к отеку лица, губ, глотки и/или языка, отмечался у пациентов, проходивших терапию валсартаном; некоторые из этих пациентов ранее отмечали ангионевротический отек при применении других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. Препарат Ко-Эксфорж® следует немедленно отменить, если у пациентов развивается ангионевротический отек, при этом препарат Ко-Эксфорж® не должен назначаться повторно.

**Сердечная недостаточность/постинфарктное состояние**  
В целом, блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует использовать с осторожностью у пациен-

тов с серьезной застойной сердечной недостаточностью (функциональный класс III-IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации).

У пациентов, чья функция почек может зависеть от активности РААС (например, пациенты с серьезной застойной сердечной недостаточностью), терапия при помощи ингибиторов АПФ или антагонистов ангиотензиновых рецепторов ассоциировалась с олигурией и/или прогрессирующей азотемией, и в редких случаях с острой почечной недостаточностью и/или смертельным исходом. Оценка состояния пациентов с сердечной недостаточностью или постинфарктным состоянием всегда должна включать оценку состояния почечной функции.

#### *Пациенты с острым инфарктом миокарда*

Обострение стенокардии и острый инфаркт миокарда могут развиться после начала приема или повышения дозы амлодипина, в особенности у пациентов с тяжелым обструктивным заболеванием коронарной артерии.

#### *Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия*

Как и с другими сосудорасширяющими препаратами, особая осторожность необходима при применении амлодипина у пациентов со стенозом аортального или митрального клапанов, или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

#### *Изменения баланса электролитов сыворотки*

##### *Гидрохлоротиазид*

Одновременное применение с добавками калия, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли или с другими лекарственными препаратами, способными вызвать повышение концентрации калия в крови (гепарин и т.д.), может привести к гиперкалиемии и должно осуществляться с осторожностью. Тиазидные диуретики могут ускорить наступление гипокалиемии или усугубить уже существующую гипокалиемию. Тиазидные диуретики следует применять с осторожностью у пациентов с состояниями, сопровождающимися усиленной потерей калия, например, нефропатии, сопровождающиеся потерей солей, и преренальные (кардиогенные) нарушения функции почек. Если гипокалиемия сопровождается клиническими признаками (например, мышечная слабость, парез или изменения ЭКГ), применение препарата Ко-Эксфорж® необходимо прекратить. Коррекция гипокалиемии и сопутствующей гипомagneмией рекомендуется до начала терапии тиазидными препаратами. Необходимо периодически контролировать концентрацию в сыворотке уровня калия и магния. У всех пациентов, получающих тиазидные диуретики, необходимо обеспечить контроль уровня электролитов, в особенности калия.

Тиазидные диуретики могут ускорить наступление гипонатриемии и гипохлоремического алкалоза или усугубить уже существующую гипонатриемию. Гипонатриемия, сопровождающаяся неврологическими симптомами (тошнота, прогрессирующая потеря ориентации, апатия), наблюдается в отдельных случаях. Рекомендуется обеспечить регулярный мониторинг сывороточной концентрации натрия.

#### *Амлодипин – Валсартан – Гидрохлоротиазид*

В контролируемом исследовании препарата Ко-Эксфорж® у пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией, частота гипокалиемии (сывороточный калий <3,5 мэкв/л) в любой промежуток времени после исходного при применении максимальной дозы препарата Ко-Эксфорж® (10/320/25 мг) составила 9,9% по сравнению с 24,5% для гидрохлоротиазида/амлодипина (25/10 мг), 6,6% для валсартана/гидрохлоротиазида (320/25 мг) и 2,7% для амлодипина/валсартана (10/320 мг). Один пациент (0,2%) прекратил терапию в связи с возникновением гипокалиемии в группах препарата Ко-Эксфорж® и гидрохлоротиазид/амлодипин. Частота возникновения гиперкалиемии (сывороточный калий >5,7 мэкв/л) составила 0,4% для препарата Ко-Эксфорж® по сравнению с 0,2–0,7% для двухкомпонентной терапии.

В контролируемом исследовании препарата Ко-Эксфорж® противоположные эффекты валсартана в дозе 320 мг и гидрохлоротиазида в дозе 25 мг, оказываемые на сывороточный калий, приблизительно сбалансировали друг друга у многих пациентов. У других пациентов преобладал один из двух эффектов. Необходимо выполнять периодическое измерение сывороточных электролитов в соответствующие интервалы с целью определения возможного электролитного дисбаланса.

#### *Системная красная волчанка*

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут обострять или активизировать системную красную волчанку.

#### *Прочие метаболические расстройства*

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать изменение толерантности к глюкозе, а также повышение концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

Как и другие диуретики, гидрохлоротиазид может увеличивать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови из-за сниженного клиренса мочевой кислоты и может вызывать или обострять гиперурикемию, а также усиливать подагру у восприимчивых пациентов.

Тиазидные диуретики снижают выведение кальция с мочой и могут вызывать повышение уровня кальция в сыворотке крови при отсутствии нарушений метаболизма кальция. Поскольку гидрохлоротиазид может увеличить концентрацию кальция в сыворотке крови, его необходимо с осторожностью применять у пациентов с гиперкальциемией. Выраженная гиперкальциемия, не отвечающая на отмену тиазидных диуретиков или  $\geq 12$  мг/дл, может свидетельствовать о сопутствующем гиперкальциемическом процессе, не зависящем от тиазидов. У нескольких пациентов с гиперкальциемией и гиподифосфатемией, длительно получавших тиазидную терапию, были выявлены патологические изменения в паращитовидной железе. В случае выявления гиперкальциемии требуется провести дополнительные обследования с целью уточнения диагноза.

#### *Общие нарушения*

Реакции гиперчувствительности на гидрохлоротиазид наиболее вероятны у пациентов с аллергией и астмой.

#### *Острая закрытоугольная глаукома*

Гидрохлоротиазид (сульфаниламид) ассоциировался с идиосинкротической реакцией, приводившей к острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или глазной боли и, как правило, возникают в течение промежуток от нескольких часов до недель после начала применения препарата. Нелеченная острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения.

Первичное лечение заключается в скорейшей отмене гидрохлоротиазида. В случае, если внутриглазное давление остается неконтролируемым, необходимо рассмотреть срочное терапевтическое или хирургическое лечение. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать аллергию на сульфаниамиды или пенициллин в анамнезе.

#### *Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС)*

Необходимо соблюдать осторожность при комбинированном применении антагонистов рецепторов ангиотензина, в том числе валсартана, с другими средствами, блокирующими РАС, такими как ингибиторы АПФ или алискирен.

#### *Женщины репродуктивного возраста*

Как и все лекарственные препараты, непосредственно воздействующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), препарат Ко-Эксфорж® не должен применяться у пациенток, планирующих беременность. Врачи, назначающие лекарственные препараты, воздействующие на РААС, должны обсудить с женщинами репродуктивного возраста потенциальный риск данных средств во время беременности.

#### *Беременность и период лактации*

##### *Беременность*

Как и все лекарственные препараты, непосредственно воздействующие на РААС, препарат Ко-Эксфорж® не должен применяться во время беременности. Ввиду механизма действия антагонистов рецептора ангиотензина II не исключается риск воздействия на плод. Отмечалось, что применение ингибиторов АПФ (особый класс препаратов, воздействующих на РААС) у беременных женщин во время второго и третьего триместров привело к повреждениям и летальному исходу развивающегося плода. Кроме того, по ретроспективным данным, использование ингибиторов АПФ в течение первого триместра ассоциировалось с потенциальным риском возникновения пороков развития. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. Отмечались случаи самопроизвольного аборта, олигогидрамниона и почечной дисфункции новорожденного при непреднамеренном приеме валсартана беременными женщинами.

Отсутствуют достаточные клинические данные по применению амлодипина у беременных женщин. Исследования амлодипина на животных выявили репродуктивную токсичность при дозах, в 8 раз превышающих максимальную рекомендуемую дозу в 10 мг. Потенциальный риск для людей неизвестен.

Внутриутробное воздействие тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, ассоциировалось с фетальной или неонатальной желтухой, или тромбоцитопенией, а также может ассоциироваться с другими побочными действиями, наблюдаемыми у взрослых пациентов.

В случае установления беременности во время терапии препаратом Ко-Эксфорж® следует отменить терапию в кратчайшие сроки.

#### *Период лактации*

Неизвестно, выделяется ли валсартан и/или амлодипин в материнское молоко. Отмечалось выделение валсартана в молоко лактирующих крыс. Гидрохлоротиазид выделяется в материнское молоко. Поэтому женщинам во время кормления грудью не рекомендуется применять препарат Ко-Эксфорж®.

#### *Фертильность*

Отсутствует информация о воздействии амлодипина, валсартана или гидрохлоротиазида на детородную функцию человека. Исследования на крысах не показали какого-либо воздействия амлодипина, валсартана или гидрохлоротиазида на фертильность исследуемых особей.

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

Рекомендуется соблюдать осторожность при вождении автомобиля и управлении механизмами.

## **Передозировка**

До настоящего времени случаев передозировки препарата Ко-Эксфорж® не наблюдалось.

**Основные симптомы:** выраженная гипотензия с головокружением. Передозировка амлодипином может вызвать нарастающую периферическую вазодилатацию и возможно рефлекторную тахикардию.

Сообщалось о значительной и потенциально пролонгированной системной гипотензии, вплоть до шока и фатального исхода.

**Лечение:** если прием препарата произошел недавно, следует вызвать рвоту или провести промывание желудка. Выведение препарата Ко-Эксфорж® значительно снижается при использовании активированного угля сразу же или на протяжении 2-х часов после приема.

Клинически значимая артериальная гипотензия, вызванная передозировкой препарата Ко-Эксфорж®, требует активной поддержки состояния сердечно-сосудистой системы, включая постоянный контроль сердечной и дыхательной функции, объема циркулирующей жидкости и количества выделяемой мочи. Пациента следует уложить с приподнятыми ногами. Для восстановления сосудистого тонуса и артериального давления возможно применение вазоконстриктора, при учете отсутствия противопоказаний для его использования. Для снятия блокады кальциевых каналов может быть целесообразным внутривенное введение кальция глюконата.

Валсартан и амлодипин не выводятся с помощью гемодиализа, в то время как клиренс гидрохлоротиазида достигается путем диализа.

## **Форма выпуска и упаковка**

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлорид/поливинилиденхлорид и фольги алюминиевой или полиамида/алюминий/поливинилхлорид и фольги алюминиевой.

По 1 или 2 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

## **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

## **Срок хранения**

2 года

Препарат не следует использовать после срока, указанного на упаковке.

## **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

## **Производитель/Упаковщик**

Новартис Фармасьютка С.А.  
Ронда де Санта Мариа, 158  
08210 Барбера дел Валлес  
Барселона, Испания

## **Владелец регистрационного удостоверения**

Новартис Фарма АГ, Базель, Швейцария

## **Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителя по качеству продукта (товара)**

050051 г. Алматы, ул. Луганского, 96  
тел.: (727) 258-24-47  
факс: (727) 244-26-51  
e-mail: drugsafety.cis@novartis.com



**Н.А. Шоста́к**<sup>1</sup>, А.А. Клименко<sup>1</sup>, В.С. Шеменкова<sup>1</sup>, Н.В. Заикина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва

## Клинический случай течения острого аллергического миокардита под «маской» инфаркта миокарда

**Цель работы** – описать клинический случай развития острого эозинофильного миокардита под «маской» ишемической болезни сердца.

**Материалы и методы.** Пациент Б., 62 года, поступил в 15-е реанимационное отделение ГKB №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы переводом из Таиланда с направительным диагнозом «острый инфаркт миокарда» от 01.11.2012 с жалобами на давящие, ноющие боли в области сердца. На госпитальном этапе в больнице г. Пхукета на электрокардиограмме (ЭКГ) была зарегистрирована фибрилляция желудочков, проводился непрямой массаж сердца, электроимпульсная терапия, искусственная вентиляция легких. При поступлении в ГKB №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы больному проведено обследование: оценка лабораторных показателей в динамике, ЭКГ, эхокардиография, мониторинг ЭКГ по Холтеру, сцинтиграфия миокарда.

**Результаты.** В анамнезе у больного – аллергическая реакция по типу крапивницы на употребление в пищу рыбных продуктов. У пациента в ходе обследования были выявлены практически все критерии диагноза аллергического миокардита: гиперэозинофилия (уровень эозинофилов при поступлении составил 9% с дальнейшей нормализацией показателей); характерная клиническая картина (давящая боль за грудиной); повышение уровня кардиоспецифических ферментов (МВ-фракции креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, тропонина Т); изменения на ЭКГ – гипокинезия миокарда в остром периоде с последующей нормализацией картины. По данным сцинтиграфии миокарда (учитывая в анамнезе недавний эпизод аллергической реакции, коронароангиографию решено не проводить) выявлено снижение накопления радиофармпрепарата в нижней стенке миокарда левого желудочка в бассейне правой коронарной артерии, в остальных стенках миокарда перфузия сохранена.

**Заключение.** В данном клиническом случае отображены особенности течения и трудности диагностики острого аллергического миокардита, который в большинстве случаев не имеет специфических клинических проявлений и может протекать под «маской» различных заболеваний.

**Ключевые слова:** миокардит, острый аллергический миокардит, дифференциальная диагностика миокардита, миокардит и инфаркт миокарда, эозинофильный миокардит, внезапная сердечная смерть, воспалительные заболевания миокарда, боль в грудной клетке, клиническая картина миокардита, острый коронарный синдром.

### Введение

В настоящее время во всем мире отмечается рост числа некоронарогенных заболеваний миокарда и связанная с ними высокая частота нетрудоспособности и эпизодов внезапной сердечной смерти. Особое место среди них занимают миокардиты [1].

Под термином «миокардит» подразумевают очаговый или диффузный воспалительный процесс в сердечной мышце, приводящий к повреждению кардиомиоцитов и развитию сердечной дисфункции [2].

Неспецифическая клиническая картина. Нередко бессимптомное течение затрудняет истинную оценку распространенности заболевания в популяции. Отмечено, что в 8,6–12% случаев миокардит является причиной внезапной сердечной смерти, а в 9% случаев обнаруживается как находка во время вскрытия. Частота развития нефатального миокардита, очевидно, выше, чем количество зарегистрированных эпизодов, что связано с отсутствием специфических симптомов, и как следствие этого – невозможностью постановки диагноза [2–5].

Несмотря на то, что в отдельных случаях причины развития миокардита остаются неизвестными, необходимо исключить наличие инфекционного процесса, системных аутоиммунных за-

болеваний, аллергических реакций на некоторые лекарственные препараты и продукты питания. В промышленно развитых странах основным этиологическим фактором являются вирусы, тогда как в развивающихся странах преобладают бактериальные, протозойные и грибковые инфекции [6]. Идиопатический эозинофильный и гигантоклеточный миокардиты считаются редкими формами и диагностируются менее чем в 20% всех случаев заболевания, на долю аутоиммунных процессов приходится около 10% [2, 5].

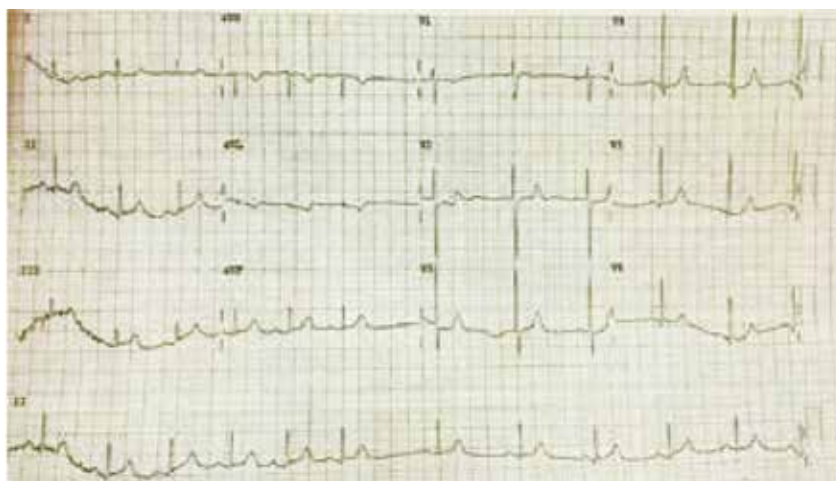
Клинические проявления могут варьировать от неспецифических электрокардиографических нарушений и симптомов только инфекционного заболевания до развития внезапной сердечной смерти, у 18–33% больных наблюдается бессимптомное течение [5, 7]. По данным Европейского исследования по изучению эпидемиологии и лечения воспалительных заболеваний сердца, у 72% пациентов с диагнозом миокардита отмечалось наличие одышки, у 32% – боли в грудной клетке, у 18% – нарушения ритма и проводимости [8].

Нередко миокардит манифестирует с появления чувства дискомфорта или болевого синдрома в грудной клетке, напоминающего картину стенокардии или инфаркта миокарда [9, 10]. Именно такую ситуацию нам хотелось бы проиллюстрировать собственным клиническим примером.

### Описание случая

**Пациент Б.**, 62 года, поступил в 15-е реанимационное отделение ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы 09.11.2012 в 23:55 переводом из Таиланда с направительным диагнозом «острый инфаркт миокарда» от 01.11.2012. При осмотре в приемном отделении больной предъявлял жалобы на боли в области сердца ноющего, давящего характера, общую слабость.

Из анамнеза известно, что 01.11.2012 после обеда в гостинице Таиланда, где он находился на от-



**Рисунок 1.** ЭКГ, зарегистрированная при поступлении в больницу г. Пхукета (Таиланд). Отмечается синусовый ритм, незначительная депрессия сегмента ST в отведениях V2 и V3

дыхе, отметил появление сыпи по типу крапивницы на руках, затем сыпь распространилась по всему телу. Врачом отеля была сделана инъекция антигистаминного препарата, состояние больного улучшилось. Около 23:30 в этот же день пациент ощутил давящую боль за грудиной с иррадиацией в левую руку, принял валидол – без значительного эффекта, в связи с чем обратился в больницу г. Пхукета. В приемном отделении потерял сознание, зафиксирована остановка сердца. На электрокардиограмме (ЭКГ) была зарегистрирована фибрилляция желудочков, проводился непрямой массаж сердца, электроимпульсная терапия, искусственная вентиляция легких. По мере стабилизации состояния больной 09.11.2012 под наблюдением медицинского персонала переведен в г. Москву, в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова.

Наследственные и хронические заболевания пациент отрицает, отмечает аллергию на рыбу по типу крапивницы. При обследовании в больнице г. Пхукета отмечалось нарастание уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы, креатинина и мочевины. Также был повышен уровень лактатдегидрогеназы, тропонина Т; гиперэозинофилия до 9%.

На ЭКГ, снятой в приемном отделении больницы г. Пхукета, зарегистрировался синусовый ритм,

незначительная депрессия сегмента ST в отведениях V2 и V3 (рис. 1).

На 8-е сутки пребывания в стационаре отмечается полная нормализация ЭКГ-картины. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), фракция выброса (ФВ) составляла 51%, выявлена диффузная гипокинезия миокарда правого и левого желудочков.

В приемном отделении ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова при осмотре обращали на себя внимание единичные влажные хрипы в нижних отделах легких с обеих сторон, гепатомегалия (печень выступала из-под края реберной дуги на 2 см).

При дальнейшем обследовании в клиническом анализе крови было выявлено увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 42 мм/ч., в динамике сохранялось повышение СОЭ до 20 мм/ч., количество лейкоцитов и эозинофилов находилось в пределах допустимых значений. В биохимическом анализе крови наблюдалось повышение уровня креатинина до 126,2 мкмоль/л и мочевины до 9,2 ммоль/л, которые нормализовались к моменту выписки. В общем анализе мочи при поступлении выявлено наличие лейкоцитов до 6 в поле зрения и эритроцитов до 25 в поле зрения. Данные показатели нормализовались через неделю пребывания в стационаре.

При проведении рентгеногра-

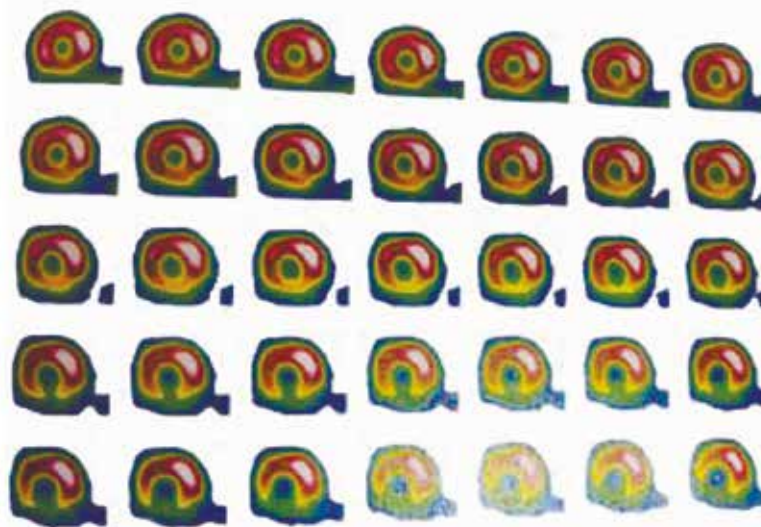
фии органов грудной клетки был отмечен умеренный пневмофиброз, левосторонний гидроторакс, подтвержденный данными мультиспиральной компьютерной томографии, количество жидкости в левой плевральной полости составило около 200 мл.

При холтеровском мониторинге ЭКГ зарегистрирована желудочковая бигеминия, групповые и парные наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭС). Депрессии сегмента ST выявлено не было. За весь период исследования было отмечено 10 эпизодов наджелудочковой бигеминии, 64 эпизода НЖЭС. По данным ЭхоКГ от 10.11.2012 выявлены зоны гипокинезии апикального и среднего нижних сегментов, ФВ 56%. При сравнении с данными от 14.11.2012: ФВ составила 58%, зон гипокинезии нет.

Учитывая в анамнезе недавний эпизод развития аллергической реакции, от проведения коронароангиографии (КАГ) для исключения ишемической болезни сердца (ИБС) было решено отказаться, проведена сцинтиграфия миокарда. На серии сцинтиграмм (рис. 2) наблюдается снижение накопления радиофармпрепарата в нижней стенке миокарда левого желудочка в бассейне правой коронарной артерии, в остальных стенках миокарда перфузия сохранена.

Таким образом, у пациента имеются практически все критерии диагноза аллергического миокардита: гиперэозинофилия, характерная клиническая картина (давящая боль за грудиной), повышение уровня кардиоспецифических ферментов, изменения на ЭКГ, гипокинезия миокарда в остром периоде с последующей нормализацией [5].

На основании анализа вышеизложенных данных нами был поставлен следующий клинический диагноз: острый аллергический миокардит тяжелого течения. Острая сердечная недостаточность IV класса по Киллипу. Сердечный арест от 01.11.2012.



**Рисунок 2.** Сцинтиграфия миокарда. Отмечается снижение перфузии в нижней стенке миокарда левого желудочка

Фибрилляция желудочков, желудочковая экстрасистолия от 01.11.2012. Состояние после сердечно-легочной реанимации. Анафилаксия (крапивница, пищевая аллергия). Острая преренальная почечная недостаточность в стадии разрешения. Левосторонняя нижнедолевая плевропневмония в стадии разрешения. ДН 0.

В стационаре больному проводилась терапия антигистаминными препаратами (зиртек 10 мг – утром в течение месяца), антиагрегантами (аспирин 100 мг – утром), муколитиками (лазолван по 2 мл на физиологическом растворе через небулайзер – 2 раза в сутки).

На фоне проводимой терапии состояние больного улучшилось, он был выписан с рекомендациями продолжить проводимое лечение с дальнейшим наблюдением у кардиолога по месту жительства, контролем лабораторных показателей, данных ЭКГ и ЭхоКГ 1 раз в месяц. Для уточнения возможного диагноза ИБС, который не исключается при наличии миокардита, необходимо проведение КАГ через 6 мес. после выписки из стационара.

### Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует необходимость

проведения дифференциально-диагностического поиска у больных с жалобами на боли в области сердца и признаками нарушения ритма и проводимости.

Стоит помнить, что миокардит часто проявляется общими симптомами инфекционного заболевания, клиническими признаками ИБС или вообще протекает бессимптомно [1]. Тщательный опрос и физикальный осмотр больного в некоторых случаях может помочь выявить заболевание, которое послужило пусковым фактором развития миокардита (особенности течения вирусных заболеваний, наличие аллергических реакций) [5].

У нашего пациента имелись характерные для ИБС жалобы на давящие боли в области сердца, однако они не имели связи с физической нагрузкой или эмоциональным переживанием, были достаточно продолжительными по времени, что ставило под сомнение диагноз острого коронарного синдрома. Как правило, выявленные изменения при лабораторно-инструментальном исследовании не всегда являются специфическими, а сами методы обследования – доступными. Показано, что только в 35–45% случаев



подтвержденного при биопсии диагноза миокардита отмечался высокий уровень кардиоспецифических ферментов [1, 4]. ЭКГ-изменения при миокардите variabelны и включают в себя подъем сегмента ST, инверсию зубца T, появление патологического зубца Q, внутрижелудочковое замедление проводимости (уширение комплекса QRS), атриовентрикулярной блокады различной степени, блокады ножек пучка Гиса. Возможно возникновение аритмий, чаще всего желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [1, 4, 5]. Стоит отметить, что имеющиеся изменения на ЭКГ имеют ограниченную диагностическую ценность, а в 15% случаев могут вообще отсутствовать даже в течение первой недели болезни, кроме того, их характер может не соответствовать тяжести те-

чения процесса [4]. Важно наблюдать и динамику имеющихся изменений. В данном случае мы отмечаем полную нормализацию уровня кардиоспецифических ферментов, уровня эозинофилов, данных ЭхоКГ (исчезновение зон гипокинеза). Одним из стандартов диагностики миокардита остается эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ). Однако стоит отметить, что использование данного метода ограничено в связи с необходимостью наличия определенных навыков у медицинского персонала и риском развития осложнений [5]. Частота осложнений составляет около 6%, при этом тяжелые (перфорация, тампонада сердца) развиваются в 0,1–0,5% случаев [2]. В настоящее время проведение ЭМБ рекомендуется лишь у больных с крайне неблагоприятным течением заболевания либо

при неэффективности проводимой терапии [2, 5]. Диагноз миокардита может быть подтвержден при помощи скинтиграфии миокарда с галлием-67 ( $^{67}\text{Ga}$ ) или технецием-99-пирофосфатом ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), которая позволяет в половине всех случаев выявить зоны воспаления и некроза кардиомиоцитов [2–5], что и было выполнено данному пациенту.

Таким образом, тщательный сбор анамнеза, установление связи с аллергической реакцией, перенесенной инфекцией, употреблением некоторых лекарственных средств и продуктов питания, использование всех доступных методов обследования, а также осторожность врача в отношении воспалительных заболеваний миокарда могут быть ключом к успешной диагностике и дальнейшей тактике ведения больного. ■

#### Список литературы

1. Kindermann I., Barth C., Mahfoud F. et al. Update on myocarditis. J Am Coll Cardiol 2012; 59 (9): 779–92.
2. Cooper L.T. Jr. (ed.). Myocarditis. From Bench to Bedside. Mayo Foundation for Medical Education and Research: Humana Press, 2003.
3. Руководство по неишемической кардиологии. Под ред. Н.А. Шостак. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Manual on nonischemic cardiology. N.A. Shostak (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2009. (In Russ.)].
4. Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: МедиаСфера, 2008. [Gilyarevskiy S.R. Myocardites: modern approaches to diagnostics and treatment. Moscow: MediaSfera, 2008. (In Russ.)].
5. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version. Circ J 2011; 75 (3): 734–45.
6. Cooper L.T. Jr. Myocarditis. N Engl J Med 2009; 360 (15): 1526–38.
7. Theisen D., Reiser M.F. Cardiomyopathies and myocarditis. Radiologe 2013; 53 (1): 7.
8. Shammas N.W., Padaria R.F., Coyne E.P. Pericarditis, myocarditis, and other cardiomyopathies. Prim Care 2013; 40 (1): 213–36.
9. Thambidorai S.K., Korlakunta H.L., Arouni A.J. et al. Acute eosinophilic myocarditis mimicking myocardial infarction. Tex Heart Inst J 2009; 36 (4): 355–7.
10. Amini R., Nielsen C. Eosinophilic myocarditis mimicking acute coronary syndrome secondary to idiopathic hypereosinophilic syndrome: a case report. J Med Case Rep 2010; 4:40.

Впервые опубликовано в журнале «Клиницист», №1, 2015 г., стр. 56–59.

**А.С. Аксельрод**

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

## Высокая эффективность небиволола и улучшение качества жизни пациентов

В статье проанализированы результаты исследований гипотензивной эффективности небиволола. Показано, что на фоне применения препарата снижаются систолическое и диастолическое давление, уровни холестерина и липопротеинов низкой плотности. Небиволол не оказывает негативного влияния на липидный и углеводный обмен, в силу чего является препаратом выбора у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом. Хороший гипотензивный эффект небиволола рассмотрен на конкретном примере пациента со значимым поражением коронарных артерий, страдающего стенокардией напряжения 2-го функционального класса, гипертонической болезнью с подъемами артериального давления до 190/100 мм рт.ст. и желудочковыми нарушениями сердечного ритма. Смена ранее неэффективной антигипертензивной, антиаритмической и антиангинальной терапии на небиволол позволила достичь стабилизации состояния больного перед стентированием. Расширение режима двигательной активности после стентирования привело к необходимости увеличения дозы небиволола и позволило достичь оптимального гипотензивного эффекта в течение последующих пяти лет наблюдения.

В кардиологической практике бета-адреноблокаторы остаются одними из наиболее эффективных препаратов для пациентов, у которых патогенетически значимым механизмом является симпатoadrenalовая активация.

Изучению возможностей гипотензивной терапии бета-адреноблокаторами посвящен ряд крупных многоцентровых исследований, в частности LIFE и ASCOT. Результаты этих исследований продемонстрировали, что в отношении влияния на прогноз течения артериальной гипертензии (АГ) гипотензивная терапия ателололом менее эффективна, чем терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами кальциевых каналов и блокаторами ангиотензиновых рецепторов [1, 2]. На основании этих данных из Британских национальных рекомендаций по лечению АГ 2006 г. были исключены бета-адреноблокаторы как гипотензивные препараты первого ряда.

Очевидно, что различные поколения бета-адреноблокаторов по-разному влияют на течение АГ [3–6]. Как показали результаты исследования L.H. Lindholm и соавт. [7], в отношении снижения риска инсульта ателолол значительно уступает антигипертензивным препаратам других групп. В то же время согласно мета-анализу 22 рандомизированных исследований, проведенному S. Bangalore и соавт., при использовании бета-адреноблокаторов в качестве гипотензивных средств отмечалось уменьшение риска всех сердечно-сосудистых событий пропорционально снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) [8].

Побочные эффекты бета-адреноблокаторов первых поколений, к которым относится ателолол, также существенно суживают рамки их использования в качестве гипотензивных препаратов. Именно неблагоприятное влияние на углеводный и липидный обмен (повышение уровня глюкозы и липидов

крови) ограничило применение бета-адреноблокаторов в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению артериальной гипертензии 2007 г. [9]. Причем отдельно в рекомендациях оговорена нерациональность комбинации бета-адреноблокаторов с тиазидными диуретиками у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом. Однако в редакции указанных рекомендаций [10], представленной на конгрессе Европейского общества по артериальной гипертензии в июне 2013 г., были особо выделены бета-адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами: целипролол, карведилол и небиволол. На основании этого с 2013 г. небиволол как метаболически нейтральный кардиоселективный бета-1-адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами и минимальным влиянием на бронхиальную проводимость включен в рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению артериальной гипер-

тензии. Таким образом, небиволол сохранил статус особого бета-адреноблокатора и по праву остался одним из наиболее часто используемых гипотензивных и антиангинальных препаратов. Высокий гипотензивный, антиангинальный и в ряде случаев хороший антиаритмический эффекты обусловлены прежде всего конкурентным избирательным блокированием бета-1-адренорецепторов при минимальном влиянии на альфа- и бета-2-адренорецепторы. При селективной блокаде рецепторы становятся недоступными для катехоламинов и тем самым достигаются отрицательные хронотропный, инотропный, дромотропный и батмотропный эффекты [5, 6].

Как показывает опыт, уменьшение потребности миокарда в кислороде за счет брадикардии и снижения сократимости приводит к сокращению частоты и тяжести приступов стенокардии, а также росту толерантности к физической нагрузке. Подавление патологического автоматизма способствует достижению хорошего антиаритмического эффекта, который наиболее отчетливо выражен у пациентов с нарушениями сердечного ритма на фоне ишемической кардиопатии.

### **Гипотензивная эффективность небиволола**

Одним из ценных эффектов небиволола (препарат Небилет®) является модулирование высвобождения эндотелиального вазодилатирующего фактора (NO) за счет индукции экспрессии NO-синтазы [11–16]. Этот продуцируемый эндотелием гиперполяризующий фактор способствует открытию калиевых каналов, активации  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы и развитию гиперполяризации гладкомышечных клеток сосуда. В результате его продукции уменьшается поступление ионов кальция через кальциевые каналы и увеличивается их поступление в саркоплазматический ретикулум, а также усиливается выведение кальция из клетки. Именно эта биохимическая

цепочка обеспечивает эффект вазодилатации. Таким образом, модулирование высвобождения NO способствует как гипотензивному, так и антиангинальному эффекту. Согласно экспериментальным данным, полученным на животных, препарат высокоэффективен в предотвращении сердечно-сосудистых событий [17].

Важным свойством препарата является отсутствие отрицательного влияния небиволола на углеводный и липидный обмен. Доказано, что у пациентов с АГ и нарушением толерантности к глюкозе не снижается чувствительность к инсулину [18–20], что связано с отсутствием стимуляции альфа-адренорецепторов, вызывающих артериолоспазм и инсулинорезистентность. Следовательно, небиволол является препаратом выбора у пациентов с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом.

Исходя из благоприятного влияния препарата на углеводный обмен, интерес представляют данные о его использовании у больных с сахарным диабетом. В постмаркетинговом исследовании L.M. van Bortel и соавт. участвовали 510 пациентов с АГ и сахарным диабетом, которым назначали небиволол в течение шести месяцев. Показано, что на фоне применения препарата достоверно снижалось систолическое и диастолическое артериальное давление (АД). При анализе биохимических показателей отмечалось достоверное снижение уровней глюкозы крови, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Значимой динамики уровней липопротеинов высокой плотности и триглицеридов не выявлено [21, 22]. Аналогичные результаты получены в исследовании А.С. Schmidt, в котором также оценивали гипотензивную эффективность небиволола у 2838 пациентов с АГ и сахарным диабетом. Монотерапия небивололом в дозе 5 мг/сут. была эффективна у 85% пациентов, что позволило достичь достоверного снижения систолического и диастолического АД, уровней общего холестерина и

ЛПНП, микроальбуминурии и гликозилированного гемоглобина [23].

В кардиологической практике актуальны и результаты мета-анализа трех крупных плацебоконтролируемых исследований эффективности небиволола у лиц с нормальной и избыточной массой тела [24]. Достоверное снижение диастолического АД было достигнуто при использовании небиволола в дозе не менее 2,5 мг/сут. независимо от массы тела пациентов. При этом достоверное снижение систолического АД отмечалось у лиц с нормальной массой тела на фоне применения небиволола в дозе не менее 5 мг/сут., а у больных с избыточной массой тела – не менее 2,5 мг/сут. Неблагоприятные метаболические эффекты небиволола не зарегистрированы ни в одной из исследуемых групп.

В рандомизированном исследовании N. Çağlar и соавт. сравнивали влияние рамиприла и небиволола на гипертрофию миокарда левого желудочка у больных АГ. Пациентам назначали рамиприл 2,5 мг/сут. или небиволол 5 мг/сут. При этом для достижения оптимального уровня АД большинство пациентов получали также тиазидные диуретики. Продолжительность терапии составила 39 недель, причем в конце периода наблюдения уровень АД у больных, получавших рамиприл и небиволол, достоверно не различался. В обеих группах было достигнуто уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка, однако у пациентов, принимавших небиволол, оно было выше [25]. Другие исследования [26, 27] также демонстрируют схожие результаты.

Рассматривая фармакокинетический профиль небиволола, нельзя не отметить его высокую биодоступность. Длительный (12–19 часов) период полувыведения препарата обеспечивает возможность однократного приема в сутки и длительную антигипертензивную эффективность.

Как правило, для достижения гипотензивного эффекта достаточно дозы 5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. На

сегодняшний день проведено множество исследований, посвященных определению оптимальной дозы. Результаты исследований продемонстрировали хорошую переносимость небиволола, которую традиционно связывают с его вазодилатирующими свойствами [28–30].

Как показал анализ результатов трех плацебо-контролируемых исследований с участием свыше 1800 пациентов с АГ, терапия небивололом привела к снижению систолического АД на 12,4 мм рт.ст., диастолического – на 11,1 мм рт.ст. При этом самым частым (7,3%) побочным эффектом была головная боль [30].

Интересны и результаты исследования приверженности лечению небивололом. Среди 173 200 больных, получавших бета-адреноблокаторы, через 30 дней терапии низкая приверженность лечению составила около 8% и была достоверно более низкой, чем у пациентов, принимавших метопролол, карведилол и атенолол. Высокая приверженность лечению была самой высокой среди пациентов, получавших небиволол. Авторы исследования сделали вывод, что высокая приверженность терапии связана с высокой эффективностью и хорошей переносимостью препарата [29].

Особый интерес представляют результаты исследования М.Р. Hermans, полученные при анализе лечения 1468 больных с АГ, которым небиволол назначали как в виде монотерапии, так и как компонент комбинированной терапии. Помимо хорошего гипотензивного эффекта применение небиволола при всех вариантах терапии приводило к улучшению качества жизни больных, что было связано с хорошей переносимостью препарата [28].

#### Клинический случай

Сегодня любой практикующий кардиолог может представить множество клинических случаев длительного применения небиволола. Одним из наиболее показательных клинических наблюдений хороше-

го эффекта небиволола является случай пациента Б., 74 лет, госпитализированного в клинику кардиологии УКБ №1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с жалобами на давящие боли в области сердца при ходьбе, а также частые (через день) подъемы АД до 190/100 мм рт.ст. на фоне психоэмоционального напряжения. Подъемы АД у пациента отмечались в течение последних пяти лет. Он принимал гипотензивные препараты с хорошим эффектом, но в течение последнего года часто менял препараты и значительно увеличивал их дозу. Боли в области сердца возникали в течение последних трех месяцев. Лабораторные методы исследования не выявили значимых отклонений от референсных значений. При проведении трансторакальной эхокардиографии не обнаружено значимой клапанной патологии, а также нарушений локальной и глобальной сократимости; выявлена умеренная гипертрофия левого желудочка.

Суточное мониторирование АД продемонстрировало явную необходимость замены гипотензивной терапии: средние значения АД в течение суток составили 145 и 93 мм рт.ст., средняя ЧСС – 85 в минуту. Степень снижения систолического (9%) и диастолического (8%) АД в ночные часы недостаточная. В дневные часы выявлено 47% повышенных значений АД. Максимальные значения АД в дневное время составили 186 и 95 мм рт.ст., в ночное – 148 и 93 мм рт.ст.

Во время суточной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) выявлена выраженная тенденция к синусовой тахикардии (средняя ЧСС – 84 в минуту), частая (более 3000 за сутки) полиморфная одиночная желудочковая экстрасистолия с периодами би- и тригеминии, десять желудочковых куплетов. Частые пометки пациента в дневнике «ходьба» и «стресс» соответствовали периодам устойчивой горизонтальной депрессии сегмента ST до 1,5 мм в монитормом отведении II и периодам желудочковой бигеминии.

Во время нагрузочного тредмил-теста при достижении ЧСС выше 100 в минуту зарегистрирована устойчивая нарастающая горизонтальная депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF, V4–6 до 2 мм, сопровождавшаяся интенсивными давящими болями в области сердца и индуцированной желудочковой бигеминией. Пациенту проведена коронароангиография, выявлен 80%-ный стеноз правой коронарной артерии (ПКА) и 70%-ный стеноз ветви тупого края (ВТК). Было принято решение об имплантации стентов в обе стенозированные артерии. Однако из-за нежелания пациента проводить реваскуляризацию мы имели возможность наблюдать динамику АД, ангинозных приступов и желудочковой экстрасистолии на фоне приема небиволола 5 мг/сут., Тромбо АСС 100 мг/сут. и розувастатина 20 мг/сут. в течение двух месяцев.

Со слов пациента, в течение всего периода наблюдения на фоне терапии небивололом субъективно отмечалась выраженная положительная динамика: ангинозные боли стали менее интенсивными, возникали не чаще одного раза в неделю при очень интенсивной и/или длительной ходьбе. Во время амбулаторной суточной регистрации ЭКГ в привычном активном режиме средняя ЧСС составила 58 ударов в минуту, минимальная – 49 в минуту. Зарегистрирована легкая тенденция к замедлению атриовентрикулярной проводимости в ночные часы (PQ до 190 мс). Всего на фоне терапии небивололом отмечено 117 одиночных мономорфных желудочковых экстрасистол без эпизодов аллоритмии. Периодов депрессии сегмента ST не выявлено. Повторный нагрузочный тест на фоне приема небиволола проводили по прежнему протоколу (Mod Bruce). Результат теста также был положительным и сопровождался давящими болями в области сердца, однако и депрессия сегмента ST в тех же отведениях, и ангинозный приступ возникли позже и были

менее выраженными. В связи с регистрацией ишемической динамики ЭКГ и развитием ангинозного приступа во время нагрузочного теста пациент дал согласие на проведение стентирования. Проведена имплантация стентов в ПКА и ВТК. Пациент был выписан из стационара с диагнозом «ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения 2-го функционального класса. Состояние после имплантации стентов Spher в ПКА и ВТК. Нарушения сердечного ритма: одиночная желудочковая

экстрасистолия. Гипертоническая болезнь стадии II, 3-й степени повышения, очень высокого риска. Гиперхолестеринемия. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в фазе ремиссии».

Наблюдение пациента Б. продолжается в течение последних пяти лет. В течение месяца после реваскуляризации нам удалось снизить дозу небиволола до 2,5 мг/сут. Во время контрольных суточных регистраций ЭКГ значимых нарушений сердечного ритма не установлено. При контрольных

нагрузочных тестированиях (один раз в шесть месяцев) ишемической динамики ЭКГ не выявляется, ангинозные боли не рецидивируют. Согласно результатам самостоятельных регулярных измерений и контрольных суточных мониторингов АД, в настоящее время достигнут хороший гипотензивный эффект небиволола. Пациент отмечает редкие (не чаще одного раза в месяц) подъемы АД до 160/100 мм рт.ст., как правило связанные с выраженным психоэмоциональным напряжением. ■

### Список литературы

1. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. 2002. Vol. 359. №9311. P. 995–1003.
2. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. 2005. Vol. 366. №9489. P. 895–906.
3. Turnbull F., Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials // *Lancet*. 2003. Vol. 362. №9395. P. 1527–1535.
4. Yilmaz M.B., Erdem A., Yalta K. et al. Impact of beta-blockers on sleep in patients with mild hypertension: a randomized trial between nebivolol and metoprolol // *Adv. Ther.* 2008. Vol. 25. №9. P. 871–883.
5. Селюк М.Н. Небилет – вазодилатирующий бета-блокатор с принципиально новыми клиническими возможностями (обзор новых публикаций) // *Новости медицины и фармации*. 2008. №17 (257).
6. Минушкина Л.О. Есть ли место бета-адреноблокаторам в лечении больных с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском? // *Трудный пациент*. 2013. Т. 11. №7. С. 10–15.
7. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // *Lancet*. 2005. Vol. 366. №9496. P. 1545–1553.
8. Bangalore S., Wild D., Parkar S. et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension insights from a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. №13. P. 1062–1072.
9. Mancia G., de Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guide-lines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25. №6. P. 1105–1187.
10. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31. №7. P. 1281–1357.
11. De Nigris F., Mancini F.P., Balestrieri M.L. et al. Therapeutic dose of nebivolol, a nitric oxide-releasing beta-blocker, reduces atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits // *Nitric Oxide*. 2008. Vol. 19. №1. P. 57–63.
12. Feng M.G., Prieto M.C., Navar L.G. Nebivolol-induced vasodilation of renal afferent arterioles involves  $\beta_3$ -adrenergic receptor and nitric oxide synthase activation // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2012. Vol. 303. №5. P. F775–782.
13. Galderisi M., D'Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action // *Drugs*. 2008. Vol. 68. №5. P. 579–590.
14. Georgescu A., Popov D., Dragan E. et al. Protective effects of nebivolol and reversal of endothelial dysfunction in diabetes associated with hypertension // *Eur. J. Pharmacol.* 2007. Vol. 570. №1–3. P. 149–158.
15. Korkmaz H., Karaca I., Koç M. et al. Early effects of treatment with nebivolol and quinapril on endothelial function in patients with hypertension // *Endothelium*. 2008. Vol. 15. №3. P. 149–155.
16. Simova I.I., Todorova-Konstantinova R.R., Denchev S.V. Effects of nebivolol versus bisoprolol on endothelial function in hypertensive patients // *Exp. Clin. Cardiol.* 2009. Vol. 14. №4. P. 45–49.
17. Piriou N., Audigane L., Tran Quang T. et al. Differential effects of nebivolol and bisoprolol in early treatment of acute myocardial infarction in rats // [spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=24&fp=4353](http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=24&fp=4353).
18. Ayers K., Byrne L.M., DeMatteo A., Brown N.J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome // *Hypertension*. 2012. Vol. 59. №4. P. 893–898.
19. Deedwania P., Shea J., Chen W., Brener L. Effects of add-on nebivolol on blood pressure and glucose parameters in hypertensive patients with prediabetes // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2013. Vol. 15. №4. P. 270–278.

Полный список литературы находится в редакции  
Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия», 34/2015 г., стр. 8–12.

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля  
медицинской и фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «03» июня 2014г.  
№ 395  
№ РК-ЛС-5№014109 от 03.06.2014г.

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

# Небилет®

### Торговое название

Небилет®

### Международное непатентованное название

Небиволол

### Лекарственная форма

Таблетки 5 мг

### Состав

Одна таблетка содержит  
*активное вещество* – небиволола гидрохлорид 5,45 мг (эквивалентно небивололу 5,00 мг),  
*вспомогательные вещества*: полисорбат 80, гипромеллоза 2910 15 мПа·с, лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, натрия краскармеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

### Описание

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, почти белого цвета, с крестообразной риской на одной стороне.

### Фармакотерапевтическая группа

Бета-адреноблокаторы селективные. Небиволол.  
Код АТХ С07АВ12

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

После перорального введения происходит быстрое всасывание обоих энантиомеров небиволола. На всасывание небиволола пища влияния не оказывает; его можно принимать независимо от приема пищи или во время еды.

Небиволол подвергается всесторонней метаболизации, частично - с образованием активных гидроксиметаболитов. Метаболизация небиволола происходит путем алициклического и ароматического гидроксирования, N-деалкилирования и глюкуронирования; кроме того, образуются глюкурониды гидроксиметаболитов. Метаболизация небиволола путем ароматического гидроксирования подвержена генетическому окислительному полиморфизму, зависящему от CYP2D6. Биодоступность перорально введенного небиволола составляет в среднем 12% у индивидуумов с быстрым метаболизмом и является почти полной у лиц с медленным метаболизмом. При достижении устойчивого состояния (steady-state) и при одинаковой дозе максимальная концентрация в плазме неизмененного небиволола у индивидуумов с медленным метаболизмом приблизительно в 23 раза выше, чем у лиц с быстрым метаболизмом. При анализе суммы, состоящей из неизмененной субстанции и активных метаболитов, разница максимальных концентраций в плазме является 1,3-1,4-

кратной. Исходя из различия в степени метаболизации, дозу Небилета следует устанавливать всегда в зависимости от индивидуальных потребностей пациента: лицам с медленным метаболизмом могут, таким образом, потребоваться более низкие дозы.

У лиц с быстрым метаболизмом значения периода полувыведения энантиомеров небиволола составляют в среднем 10 часов. У индивидуумов с медленным метаболизмом эти значения в 3-5 раз больше. У лиц с быстрым метаболизмом концентрация в плазме R-энантиомера несколько выше, чем таковая S-энантиомера. У индивидуумов с медленным метаболизмом эта разница больше. У лиц с быстрым метаболизмом значения периода полувыведения гидроксиметаболитов обоих энантиомеров составляют в среднем 24 часа, а у лиц с медленным метаболизмом эти значения, приблизительно, в два раза больше.

Устойчивый уровень в плазме для небиволола у большинства пациентов (лица с быстрым метаболизмом) достигается в течение 24 часов, для гидроксиметаболитов – спустя несколько суток.

При количествах небиволола от 1 до 30 мг концентрации в плазме пропорциональны дозе. На фармакокинетику небиволола возраст влияния не оказывает.

В плазме оба энантиомера преимущественно связаны с альбумином. Связывание с белками плазмы для S-энантиомера составляет 98,1%, а для R-энантиомера – 97,9%.

Через неделю после введения 38% дозы выводится через почки и 48% - с калом. Выведение неизмененного небиволола через почки составляет менее 0,5% от дозы.

#### Фармакодинамика

Небиволол представляет собой смесь двух энантиомеров: S-энантиомера (или D-небиволол) и R-энантиомера (или L-небиволол).

Он объединяет два фармакологических действия:

- является конкурентным и селективным блокаторм

$\beta_1$ -адренорецепторов: этот эффект относят за счет S-энантиомера (D-энантиомера);

- обладает мягкими вазодилатирующими свойствами в результате вступления в обмен с L-аргинином/азота оксидом.

При однократном и повторном приеме небиволола снижаются частота сердечных сокращений и кровяное давление в покое и при нагрузке - как у пациентов с нормальным давлением, так и у страдающих артериальной гипертензией. Гипотензивное действие при длительном лечении сохраняется.

В терапевтических дозах  $\alpha$ -адренергический антагонизм не возникает. Во время кратковременного и длительного лечения небивололом у пациентов с артериальной гипертензией снижается системное сосудистое сопротивление. Несмотря на снижение частоты сердечных сокращений, уменьшение сердечного выброса в покое и при нагрузке ограничено по причине увеличения ударного объема. Клиническое значение этих гемодинамических различий в сравнении с другими



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

блокаторами-адренорецепторов еще не полностью выяснено.

У пациентов с гипертензией небиволол повышает реакцию сосудов на ацетилхолин, опосредованную монооксидом азота; у пациентов с дисфункцией эндотелия эта реакция снижена.

В плацебо-контролируемых исследованиях смертности-заболеваемости, в которых участвовали 2128 пациентов в возрасте  $\geq 70$  лет (средний возраст 75,2 года), страдающих стабильной хронической сердечной недостаточностью со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) или без такового (средний показатель ФВЛЖ  $36 \pm 12,3\%$  со следующим распределением: ФВЛЖ менее 35% у 56% пациентов, ФВЛЖ 35%-45% у 25% пациентов, ФВЛЖ выше 45% у 19% пациентов), которые продлились на протяжении, в среднем, 20 месяцев, небиволол в качестве дополнения к стандартной терапии существенно удлинял время до наступления смерти или госпитализации, происходящих по причине сердечно-сосудистой патологии (конечная точка первичной эффективности): Уменьшение относительного риска составляло 14% (абсолютное уменьшение: 4,2%). Это уменьшение риска проявлялось через 6 месяцев лечения и оставалось таким на протяжении всего его срока (средняя длительность: 18 месяцев). Действие небиволола не зависело от возраста, пола или показателя фракции изгнания левого желудочка у участников исследования. Польза небиволола в отношении предупреждения наступления смерти от любых причин в сравнении с плацебо была статистически несущественна (абсолютное уменьшение: 2,3%).

У пациентов, принимавших небиволол, установлено снижение частоты случаев внезапной смерти (4,1% по сравнению с 6,6%, относительное снижение на 38%).

Исследования in-vitro и in-vivo на животных показали, что небиволол не обладает собственной симпатомиметической активностью.

Эксперименты in-vitro и in-vivo на животных показали, что небиволол в фармакологических дозах не оказывает стабилизирующего действия на мембраны.

У здоровых пробандов небиволол не оказывает существенного влияния на переносимость максимальной физической нагрузки или на выносливость.

#### **Показания к применению**

- эссенциальная гипертензия  
- лечение стабильной хронической сердечной недостаточности легкой и средней степеней тяжести в качестве дополнения к стандартным методам лечения у пожилых пациентов  $\geq 70$  лет.

#### **Способ применения и дозы**

##### **Эссенциальная гипертензия**

###### **Взрослые**

Доза составляет 1 таблетку (5 мг небиволола) в сутки; ее желательно принимать всегда в одно и то же время суток. Препарат можно принимать во время еды.

Гипотензивный эффект проявляется через 1-2 недели лечения. Иногда оптимальное действие достигается лишь спустя 4 недели.

###### **Комбинация с другими гипотензивными средствами**

Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов можно применять как для монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. До сих пор дополнительный гипотензивный эффект наблюдался только при комбинации Небилета 5 мг с 12,5-25 мг гидрохлортиазида.

###### **Пациенты с почечной недостаточностью**

Для больных, страдающих почечной недостаточностью, рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг.

###### **Пациенты с печеночной недостаточностью**

В отношении применения препарата у пациентов с печеночной недостаточностью или нарушением функции печени имеется лишь ограниченное количество данных. По этой причине применение Небилета у таких пациентов противопоказано.

###### **Пожилые пациенты**

Для пациентов старше 65 лет рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг. Однако, учитывая недостаточный опыт применения препарата у пациентов старше 75 лет, при его назначении этим пациентам требуется осторожность и тщательный контроль.

###### **Дети и подростки**

Исследования по применению препарата у детей и подростков не проводились. По этой причине применение препарата в этой возрастной группе не рекомендуется.

##### **Хроническая сердечная недостаточность**

Лечение стабильной хронической сердечной недостаточности должно начинаться с медленного титрования дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы.

Таким пациентам назначают препарат в случае, если у них имеет место стабильная хроническая сердечная недостаточность без эпизодов ее острой декомпенсации в течение последних 6 недель.

Лечение хронической сердечной недостаточности должен проводить

опытный врач.

У пациентов, принимающих другие сердечно-сосудистые препараты, включая диуретики и/или дигоксин и/или ингибиторы АКФ и/или антагонисты рецепторов ангиотензина II - перед началом лечения Небилетом - подобранная доза этих медикаментов в течение последних 2 недель должна быть стабильной.

Начальное титрование дозы следует осуществлять по следующей схеме, выдерживая при этом интервалы от одной до двух недель и ориентируясь на переносимость этой дозы пациентом:

1,25 мг небиволола один раз в сутки, можно увеличить до 2,5 мг один раз в сутки, затем - до 5 мг раз в сутки, а затем - до 10 мг один раз в сутки. Максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг небиволола один раз в сутки.

В начале лечения и при каждом повышении дозы пациент должен не менее 2 часов находиться под наблюдением опытного врача - чтобы убедиться в том, что клиническое состояние остается стабильным (особенно в плане артериального давления, частоты сердечных сокращений, нарушений проводимости, а также симптомов утяжеления сердечной недостаточности).

Появление побочных действий может привести к тому, что не всех пациентов можно лечить максимальными рекомендуемыми дозами. При необходимости можно поэтапно снова уменьшить уже достигнутую дозу или, соответственно, вновь к ней возвратиться.

При усугублении сердечной недостаточности или при непереносимости препарата в фазе его титрования, дозу небиволола рекомендуется вначале снизить или, при необходимости, немедленно его отменить (при появлении тяжелой гипотонии, усугублении сердечной недостаточности с острым отеком легких, при развитии кардиогенного шока, синхотоматической брадикардии или АВ-блокады).

Как правило, лечение стабильной хронической сердечной недостаточности небивололом является долгосрочным.

Лечение небивололом не следует прекращать внезапно, поскольку, это может привести к временному усугублению сердечной недостаточности. Если отмена препарата необходима, то дозу следует снижать поэтапно, уменьшая ее в два раза с интервалом в одну неделю.

Таблетки можно принимать во время еды.

###### **Пациенты с почечной недостаточностью**

Поскольку титрование дозы до максимально переносимой осуществляется индивидуально, ее коррекция при почечной недостаточности от легкой до средней степени тяжести не требуется.

Опыта применения препарата у больных с почечной недостаточностью тяжелой степени (креатинин сыворотки  $\geq 250$  мкмоль/л) нет. Поэтому применение небиволола у этих пациентов не рекомендуется.

###### **Пациенты с печеночной недостаточностью**

В отношении применения препарата у пациентов с печеночной недостаточностью имеются лишь ограниченное количество данных. По этой причине применение Небилета у таких пациентов противопоказано.

###### **Пожилые пациенты**

Поскольку титрование дозы до максимально переносимой осуществляется в индивидуальном порядке, ее коррекция не требуется.

###### **Дети и подростки**

Исследования по применению препарата у детей и подростков не проводились. По этой причине применение препарата у этой возрастной группы не рекомендуется.

##### **Побочные действия**

Нежелательные явления при артериальной гипертензии и при хронической сердечной недостаточности - из-за различий в заболеваниях, лежащих в основе этих состояний - приведены отдельно.

###### **Артериальная гипертензия**

Наблюдавшиеся побочные действия, которые в большинстве случаев имели форму от легкой до умеренной, классифицированные по системам органов и частоте, перечислены ниже:

*Часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )*

- головные боли, головокружение

- парестезии

- диспноэ

- запор, тошнота, диарея

- усталость, отеки

*Иногда ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ )*

- кошмарные сновидения, депрессия

- нарушения зрения

- брадикардия, сердечная недостаточность, замедление атриовентрикулярной проводимости / АВ-блокада

- гипотония, усугубление перемежающейся хромоты

- бронхоспазм

- диспепсия, метеоризм, рвота

- зуд, кожная сыпь эритематозного характера

- импотенция

*Очень редко ( $\leq 1/10000$ )*

- синкопе

- усугубление течения псориаза

## Неизвестно

- ангионевротический отек, гиперчувствительность

Кроме того, сообщалось о следующих побочных действиях, вызываемых некоторыми  $\beta$ -адреноблокаторами: галлюцинации, психозы, спутанность сознания, похолодание/цианоз конечностей, синдром Рейно, сухость глаз и окуло-мукокутанная токсичность по протололо-вому типу.

## Хроническая сердечная недостаточность

Данные о побочных действиях при хронической сердечной недостаточности получены в результате клинических исследований с плацебо-контролем, в которых 1067 пациентов получали небиволол и 1061 пациент - плацебо. О побочных действиях в данном исследовании, возможно связанных с приемом препарата, сообщили, в общей сложности, 449 пациентов, принимавших небиволол (42,1%), и 334 пациента, принимавшие плацебо (31,5%). Самыми частыми побочными действиями, о которых сообщали пациенты, принимавшие небиволол, были брадикардия и головокружение, отмечавшихся, приблизительно у 11% пациентов. Соответствующая частота у пациентов, принимавших плацебо, составляла, приблизительно, 2% и 7%.

Сообщалось о следующей частоте побочных действий, предположительно связанных с приемом препарата и рассматриваемых в качестве характерных и значимых при лечении хронической сердечной недостаточности:

- усугубление сердечной недостаточности наблюдалось у 5,8% пациентов, принимавших небиволол, и у 5,2% пациентов, принимавших плацебо;
- ортостатическая гипотензия имела место у 2,1% пациентов, принимавших небиволол, и у 1,0% пациентов, принимавших плацебо;
- непереносимость лекарственного средства наблюдалось у 1,6% пациентов, принимавших небиволол, и у 0,8% пациентов, принимавших плацебо;
- АВ-блокада I степени возникла у 1,4% пациентов, принимавших небиволол, и у 0,9% пациентов, принимавших плацебо;
- отеки нижних конечностей имели место у 1,0% пациентов, принимавших небиволол, и у 0,2% пациентов, принимавших плацебо.

## Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к одному из прочих компонентов препарата.
- Печеночная недостаточность или нарушения функции печени.
- Острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок или периоды декомпенсации сердечной недостаточности, требующие внутривенного введения действующих веществ, обладающих инотропным эффектом.

Кроме того, как и другие  $\beta$ -адреноблокаторы, Небилет противопоказан при:

- синдроме слабости синусового узла (sick-sinus-syndrom), включая синоатриальную блокаду,
- АВ-блокаде II и III степени (без искусственного водителя ритма),
- бронхоспазме и бронхиальной астме в анамнезе,
- нелеченной феохромоцитоме,
- метаболическом ацидозе,
- брадикардии (до начала лечения частота сердечных сокращений менее 60 в минуту),
- артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление 90 мм рт. ст.),
- тяжелых нарушениях периферического кровообращения.

## Лекарственные взаимодействия

Взаимодействия, обусловленные фармакодинамикой препарата

Общими для  $\beta$ -адреноблокаторов считаются следующие взаимодействия.

Совместное применение не рекомендуется:

Антиаритмические препараты I группы (хинидин, гидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропafenон): может усиливаться воздействие на атриовентрикулярную проводимость и отрицательный инотропный эффект.

Антагонисты кальция типа верапамила/дилтиазема:

отрицательное влияние на сократимость и атриовентрикулярную проводимость. Внутривенное введение верапамила пациентам, принимающим  $\beta$ -адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотонии и АВ-блокаде.

Гипотензивные препараты центрального действия (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдофа, рилменидин): совместное применение с гипотензивными препаратами центрального действия может - из-за снижения тонуса симпатической нервной системы центрального характера (уменьшение частоты сердечных сокращений и ударного объема, вазодилатация) - привести к усугублению сердечной недостаточности. При внезапной отмене, в частности,

перед окончанием терапии  $\beta$ -адреноблокаторами, может повышаться вероятность подъема артериального давления (синдром отмены).

При совместном применении требуется особая осторожность

Антиаритмические препараты III группы (амиодарон): может потенцироваться действие на атриовентрикулярную проводимость.

Галогенизированные летучие анестетики: одновременное применение  $\beta$ -адреноблокаторов и анестетиков может подавлять рефлекторную тахикардию и повышать риск гипотонии. Всегда следует избегать резкой отмены лечения  $\beta$ -адреноблокаторами. Если пациент принимает Небилет, то об этом следует сообщить анестезиологу.

Инсулин и пероральные противодиабетические средства: хотя Небилет не оказывает влияния на уровень глюкозы, однако при совместном приеме он может маскировать определенные симптомы гипогликемии (сердцебиение, тахикардия).

Баклофен (антиспастический миорелаксант), амифостин (вспомогательное лекарственное средство при терапии противоопухолевыми препаратами): при одновременном применении с гипотензивными средствами может повышаться вероятность падения артериального давления; поэтому дозу гипотензивных препаратов необходимо соответствующим образом скорректировать.

При совместном применении необходимо учитывать

Гликозиды группы наперстянки: при совместном приеме может замедлиться атриовентрикулярной проводимости. Однако при проведении клинических исследований небиволола признаков этого взаимодействия обнаружено не было. Небиволол не влияет на кинетику дигоксина.

Антагонисты кальция типа дигидропиридина (такие, как амлодипин, фелодипин, лакидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин): совместный прием может повышать риск гипотонии. У пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, нельзя исключать повышение риска дальнейшего ухудшения насосной функции желудочков.

Антипсихотические, антидепрессивные препараты (трициклические антидепрессанты, барбитураты и производные фенотиазина): при совместном применении гипотензивное действие  $\beta$ -адреноблокаторов может усиливаться по принципу суммирования эффектов.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): не оказывают влияния на гипотензивное действие небиволола.

Симпатомиметики: при совместном применении могут оказывать противоположное  $\beta$ -адреноблокаторам действие. Действующие вещества, обладающие  $\beta$ -адренергическим эффектом, могут привести к беспрепятственной  $\alpha$ -адренергической активности симпатомиметиков с наличием как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -адренергических эффектов (опасность развития артериальной гипертонии, тяжелой брадикардии и сердечной блокады).

Взаимодействия, обусловленные фармакокинетикой препарата

Поскольку в процессе метаболизма небиволола участвует изофермент CYP2D6, то совместный прием препаратов, ингибирующих этот фермент, в частности, пароксетина, флуоксетина, тиоридазина и хинидина, повышает уровень небиволола в плазме и, таким образом, повышает риск появления выраженной брадикардии и других побочных действий.

При одновременном назначении циметидина повышался уровень небиволола в плазме, однако, без изменения клинической эффективности. Одновременное назначение ранитидина влияния на фармакокинетику небиволола не оказывало.

При условии, что Небилет принимается во время еды, а антацидное средство - между приемами пищи, оба лекарственных средства можно назначать вместе.

При комбинации небиволола с никардипином слегка повышались уровни обеих субстанций в плазме без изменения клинической эффективности. Одновременный прием алкоголя, фуросемида или гидрохлортиазида влияния на фармакокинетику небиволола не оказывал. Небиволол не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина.

## Особые указания

Общими для  $\beta$ -адреноблокаторов являются следующие предупреждения и меры предосторожности.

Анестезия

Блокада  $\beta$ -адренорецепторов уменьшает риск нарушений сердечного ритма при введении в наркоз и интубации. Если при подготовке к хирургическому вмешательству блокада  $\beta$ -адренорецепторов необходимо прервать, то  $\beta$ -адреноблокаторы следует отменить не менее чем за 24 часа до этого.

Определенные анестетики, вызывающие угнетение миокарда, следует применять с осторожностью. Появление вагусных реакций у пациента можно предупредить с помощью внутривенного введения атропина.

Сердце и сосуды

Как правило,  $\beta$ -адреноблокаторы не назначаются пациентам с нелеченной сердечной недостаточностью до тех пор, пока не



стабилизируется их состояние.

У пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, прекращать терапию β-адреноблокаторами следует постепенно, то есть в течение 1–2 недель. При необходимости – чтобы воспрепятствовать обострению стенокардии – рекомендуется одновременно начать лечение препаратами-заменителями.

Блокаторы β-адренорецепторов могут вызывать брадикардию. Если пульс в покое снижается до значений ниже 50–55 ударов в минуту и/или у пациента развиваются симптомы, указывающие на брадикардию, то дозу следует уменьшить.

Блокаторы α-адренорецепторов следует применять с осторожностью: у пациентов с нарушениями периферического кровообращения (болезнь Рейно или синдром Рейно, перемежающаяся хромота), так как может наступить обострение этих заболеваний;

- пациентов с АВ-блокадой I степени в связи с отрицательным воздействием β-адреноблокаторов на проводимость;

- пациентов со стенокардией Принцметала из-за вазоконстрикции коронарных артерий, обусловленной активизацией

α-адренорецепторов: блокаторы β-адренорецепторов могут увеличивать частоту и продолжительность приступов стенокардии.

Комбинация небиволола с антагонистами кальция типа верапамила и дилтиазема, с противоаритмическими средствами I группы, а также с гипотензивными препаратами центрального действия не рекомендуется.

#### *Обмен веществ и эндокринная система*

Небилет не оказывает влияния на уровень глюкозы у больных диабетом. Несмотря на это, в данном случае необходимо соблюдать осторожность, поскольку небиволол может маскировать определенные симптомы гипогликемии (тахикардия, сердцебиение).

При гиперфункции щитовидной железы β-адреноблокаторы могут маскировать такой симптом заболевания, как тахикардия. При внезапном прекращении терапии эти симптомы могут усилиться.

#### *Дыхательные пути*

У пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей β-адреноблокаторы следует применять с осторожностью, так как может усилиться констрикция дыхательных путей.

#### *Прочее*

Пациентам с псориазом в анамнезе назначать β-адреноблокаторы следует только после тщательной оценки ситуации.

Блокаторы β-адренорецепторов могут повышать чувствительность к аллергенам и степень тяжести анафилактических реакций.

В начале лечения хронической сердечной недостаточности небивололом требуется регулярное наблюдение за пациентом. Не следует резко прекращать лечение без настоятельной необходимости.

В данном препарате содержится лактоза. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы в организме или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы Небилет принимать не следует.

#### *Беременность и лактация*

##### *Применение во время беременности*

Небиволол обладает фармакологическими эффектами, которые могут оказывать отрицательное воздействие на беременность и/или плод и новорожденного. В целом, считается, что β-адреноблокаторы уменьшают кровоток в плаценте, с чем связывают замедление роста, внутриутробную гибель, выкидыш и преждевременные схватки. У плода и новорожденного могут иметь место нежелательные явления, такие, как, например, гипогликемия и брадикардия. Если лечение β-адреноблокаторами необходимо, то предпочтение следует отдать β<sub>1</sub>-селективным β-адреноблокаторам.

Небиволол следует применять во время беременности лишь тогда, когда в этом есть настоятельная необходимость. Если необходимо лечение небивололом, следует проводить наблюдение за маточно-плацентарным кровотоком и за ростом плода. При обнаружении вредного влияния на беременность или на плод необходимо рассмотреть вопрос о лечении альтернативными препаратами. За новорожденным нужно установить тщательный контроль. Появления таких симптомов, как гипогликемия и брадикардия, в большинстве случаев можно ожидать в течение первых 3 дней.

##### *Применение в период кормления грудью*

Эксперименты на животных показали, что небиволол переходит в материнское молоко. Неизвестно, имеет ли место этот процесс и у человека. Большинство блокаторов β-адренорецепторов, в особенности липофильные соединения – такие, как небиволол и его активные метаболиты – переходят, хотя и в разной степени, в материнское молоко. Поэтому во время лечения небивололом кормить грудью не рекомендуется.

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

Исследования по воздействию Небилета на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию механизмов не проводи-

лись. Исследования фармакодинамики показали, что Небилет не оказывает влияния на психомоторную функцию. При управлении транспортными средствами или обслуживании механизмов следует учитывать, что иногда могут иметь место головокружение и чувство усталости.

#### **Передозировка**

Данных, касающихся передозировки Небилета, не имеется.

*Симптомами передозировки β-адреноблокаторов являются:* брадикардия, артериальная гипотония, бронхоспазм и острая сердечная недостаточность.

#### *Лечение*

В случае передозировки или развития реакции гиперчувствительности следует обеспечить постоянное наблюдение за пациентом и лечение в условиях отделения интенсивной терапии. Рекомендуется контроль содержания глюкозы в крови. Всасыванию действующего вещества, еще находящегося в желудочно-кишечном тракте, можно воспрепятствовать путем промывания желудка, назначения активированного угля и слабительных средств. Может понадобиться проведение искусственной вентиляции легких. Для устранения брадикардии или повышенной ваготонии рекомендуется введение атропина или метилатропина. Лечение гипотонии и шока следует проводить с помощью плазмы/плазмозаменителей и, при необходимости, катехоламинов.

Бета-блокирующее действие можно купировать медленным внутривенным введением изопrenalина гидрохлорида, начиная с дозы, приблизительно 5 мкг/мин, или добутамина, начиная с дозы 2,5 мкг/мин, до достижения ожидаемого эффекта. В случаях резистентности изопrenalин можно комбинировать с допамином. Если эта мера не приводит к желаемому эффекту, то можно ввести в/в глюкагон из расчета 50–100 мкг/кг. При необходимости инъекцию в течение часа следует повторить и затем – если нужно – провести в/в инфузию глюкагона из расчета 70 мкг/кг/час. В экстремальных случаях – при брадикардии, резистентной к терапии – можно применить искусственный водитель ритма.

#### **Форма выпуска и упаковка**

По 7 или 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1, 2 или 4 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### **Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

#### **Производитель**

Берлин-Хеми АГ (МЕНАРИНИ ГРУПП)

Глиникер Вер 125 D-12489 Берлин, Германия

#### **Владелец регистрационного удостоверения**

Менарини Интернэшнл Оперейшнз Люксембург С.А.

1, Авеню де ла Гар,

L-1611 Люксембург

#### **Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по поводу качества продукции (товара):**

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК

Тел.: +7 727 2446183, 2446184, 2446185

Факс: +7 727 2446180

Адрес электронной почты: Kazakhstan@berlin-chemie.com



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**



Н.С. Крылова<sup>1</sup>, А.Е. Демкина<sup>1</sup>, Ф.М. Хашиева<sup>1</sup>,  
Е.А. Ковалевская<sup>2</sup>, Н.Г. Потешкина<sup>1</sup>, А.Е. Ванюков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва

## Случай диагностики апикальной формы гипертрофической кардиомиопатии у пациентки с клиникой прогрессирующей стенокардии

**Цель работы** – описать длительно не диагностированную апикальную форму гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), протекающей под «маской» ишемической болезни сердца.

**Материалы и методы.** Пациентка Б., 73 года, поступила в отделение кардиологии с жалобами на сильные давящие боли за грудиной, возникшие без видимой причины, длящиеся более 4 ч. Больной проведено обследование: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), мониторинг ЭКГ по Холтеру, коронароангиография (КАГ), вентрикулография.

**Результаты.** На основании данных ЭКГ (основной ритм – фибрилляция предсердий, выраженная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), отрицательные зубцы Т в отведениях V1–6, депрессия сегмента ST до 1–2 мм в отведениях V4–6), ЭхоКГ (гипертрофия апикальных сегментов ЛЖ с уменьшением его полости, умеренная дилатация левого предсердия, внутрижелудочковая обструкция в апикальной трети ЛЖ с максимальным градиентом давления до 48 мм рт.ст.), КАГ (стенотического поражения коронарных артерий не выявлено), вентрикулографии (объем ЛЖ не увеличен, нарушений локальной сократимости нет, визуализируется сужение полости ЛЖ в нижней трети с заострением в области верхушки, что свидетельствует о выраженной апикальной гипертрофии миокарда ЛЖ) пациентке установлен окончательный диагноз: ГКМП, апикальная форма с умеренной обструкцией в нижней трети ЛЖ. Синдром стенокардии напряжения. Основными методами диагностики, позволившими установить окончательный диагноз, явились КАГ и вентрикулография.

**Заключение.** В клиническом случае изложены особенности диагностики, лечения и ведения пациентов с данной формой ГКМП.

### Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – генетически обусловленное поражение миокарда, частота которого составляет 0,2% в популяции [1–3]. В настоящее время улучшение методов диагностики и повышение осведомленности врачей о данной патологии сопровождается увеличением случаев выявления ГКМП [2]. Однако до сих пор постановка данного диагноза вызывает много трудностей, споров и разногласий у практикующих врачей. Ведущее значение в выявлении ГКМП принадлежит клинико-инструментальному обследованию пациентов – электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ), которые в большинстве случаев позволяют поставить правильный диагноз [1, 4].

Изменения на ЭКГ регистрируются у 92–97% больных ГКМП. Спектр изменений ЭКГ чрезвычайно разнообразен: чаще всего выявляются признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), патологические зубцы Q, отрицательные зубцы Т в сочетании с депрессией сегмента ST [3–5]. ЭхоКГ – метод выбора в постановке диагноза ГКМП. Толщина стенки ЛЖ 15 мм и более при исключении других причин гипертрофии миокарда в большинстве случаев свидетельствует в пользу ГКМП.

Некоторыми исследователями продемонстрировано, что у пациентов с семейным анамнезом ГКМП толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 13–14 мм уже может рассматриваться как критерий данного диагноза [1]. Объем поражения миокарда у пациентов с ГКМП разнообразен. Классическим вариантом принято считать гипертрофию базальных отделов МЖП. Однако встречаются варианты с вовлечением в процесс всей МЖП, передне-боковой и задней стенки ЛЖ, а также мидвентрикулярная форма ГКМП с гипертрофией в средней трети ЛЖ и формированием мышечного жома с внутрижелудочковой обструкцией [1–4]. Существуют апикальные варианты ГКМП, когда в патологический процесс вовлечена анатомическая верхушка ЛЖ или апикальная треть МЖП [6–9]. В ряде случаев наблюдается гипертрофия правого желудочка [1, 3]. Для данного заболевания прежде всего характерно нарушение диастолической функции, в то время как систолическая функция ЛЖ чаще остается сохраненной на протяжении всей жизни пациента [1]. Клинические проявления ГКМП разнообразны и неспецифичны. Пациенты предъявляют жалобы на одышку, боли в области сердца, в том числе ангинозного характера, утомляемость, сердцебиение, нарушения

сердечного ритма, головокружение при физической нагрузке и обмороки [1–4]. В связи с неспецифической клинической картиной пациенты с ГКМП долгие годы наблюдаются у кардиологов и терапевтов с ошибочными диагнозами (ишемическая болезнь сердца (ИБС), аортальный стеноз, артериальная гипертензия (АГ)), получая лекарственную терапию, которая не только не уменьшает симптомы заболевания, но и может приводить к развитию неблагоприятных событий (учащение приступов стенокардии, гипотония, обмороки) [10].

### Описание случая

**Пациентка Б.**, 73 года, наблюдалась в кардиологическом отделении ГКБ №52 г. Москвы. При поступлении предъявляла жалобы на сильные давящие боли за грудиной, возникшие без видимой причины, длящиеся более 4 ч.

Из анамнеза: в течение 20 лет страдает АГ с максимальным повышением артериального давления (АД) до 210/110 мм рт.ст. С 2006 г. – постоянная форма фибрилляции предсердий. С 2010 г. – сахарный диабет (СД) 2-го типа, принимает диабетон МВ по 30 мг в сутки. В 2010 г. перенесла острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) с преходящим левосторонним гемипарезом. С 2012 г. появились приступы сжимающих, давящих болей за грудиной, связанных с физической нагрузкой. В начале сентября 2013 г. лечилась в стационаре ГКБ №52 в связи с учатившимися ангинозными приступами на фоне повышения АД. Диагноз при выписке: основное комбинированное заболевание – ИБС (прогрессирующая стенокардия с исходом в стабильную стенокардию напряжения II функционального класса (ФК)). Постоянная форма фибрилляции предсердий. Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь III степени, достигнута I степень на медикаментозной терапии, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). СД2-го типа. Осложнения: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I стадии, II ФК.

ОНМК от 2010 г., левосторонняя пирамидная недостаточность.

После выписки принимала моноклинку, бисопролол, аспирин, клопидогрел без положительного эффекта. 28.09.2013 г. вечером в покое появились затяжные давящие боли за грудиной, продолжающиеся более 4 ч. Бригадой скорой медицинской помощи пациентка госпитализирована в кардиореанимационное отделение ГКБ №52 с направительным диагнозом: ИБС – прогрессирующая стенокардия.

Вредные привычки отрицает. Аллергоанамнез: при приеме верапамила, верошпирона, никотиновой кислоты отмечает появление высыпаний.

Семейный анамнез: отец умер в возрасте 70 лет от инфаркта миокарда, страдал АГ. Мать умерла в возрасте 75 лет от инсульта, страдала АГ. Дочь 45 лет, болезни сердца не обнаружено. Указаний на внезапную сердечную смерть или заболевание сердца в молодом возрасте среди родственников больной выявить не удалось.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Рост 175 см, вес 78 кг, индекс массы тела – 25,47 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Периферических отеков нет. Границы легких не изменены. При аускультации дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Область сердца не изменена. Верхушечный толчок в 5-м межреберье на 1 см снаружи от левой среднеключичной линии. Левая граница относительной тупости сердца на 1 см снаружи от среднеключичной линии, правая – по правому краю грудины, верхняя – на уровне 3-го ребра. Тоны сердца приглушены. Шумы не выслушиваются. Ритм неправильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 76 в минуту. АД: правая рука – 140/90 мм рт.ст., левая рука – 140/90 мм рт.ст. Пульсация на артериях стоп сохранена. Живот не вздут, не напряжен, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка и почки не пальпи-

руются. Дизурических расстройств нет. Синдром поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Результаты лабораторных тестов: динамика креатинфосфокиназы 62–45–98–96–44 Ед/л (норма до 160 Ед/л). Тропонин I менее 0,01 мкг/л (норма до 0,07 нг/мл).

Клинический анализ крови: гемоглобин – 132 г/л, эритроциты –  $4,39 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты –  $225 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $8,89 \times 10^9$ /л, нейтрофилы: палочкоядерные – 7%, сегментоядерные – 47%; лимфоциты – 30%, моноциты – 7%, эозинофилы – 9%, скорость оседания эритроцитов – 19 мм/ч.

Общий анализ мочи – без патологии.

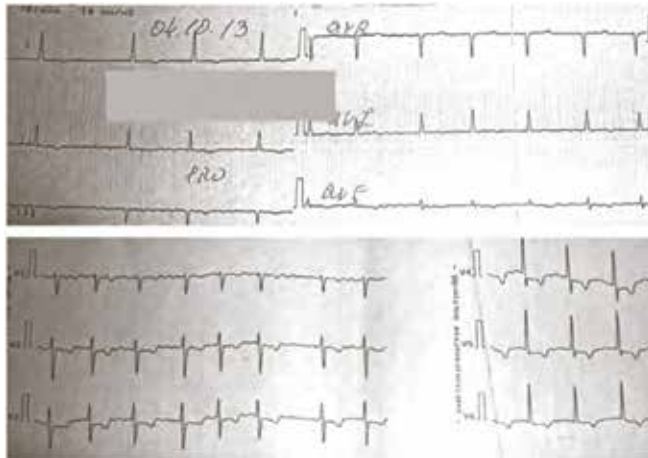
Биохимический анализ крови: глюкоза – 6,5 ммоль/л, общий белок – 64,2 г/л, креатинин – 84,3 мкмоль/л, билирубин общий – 12,7 мкмоль/л, общий холестерин – 3,7 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 2,23 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 1,18 ммоль/л, триглицериды – 1,62 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 16 Ед/л, аспартатаминотрансфераза – 14 Ед/л. Скорость клубочковой фильтрации – 59 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>.

Гликемический профиль: 8 ч. – 8 ммоль/л, 14 ч. – 6,8 ммоль/л, 22 ч. – 8,3 ммоль/л.

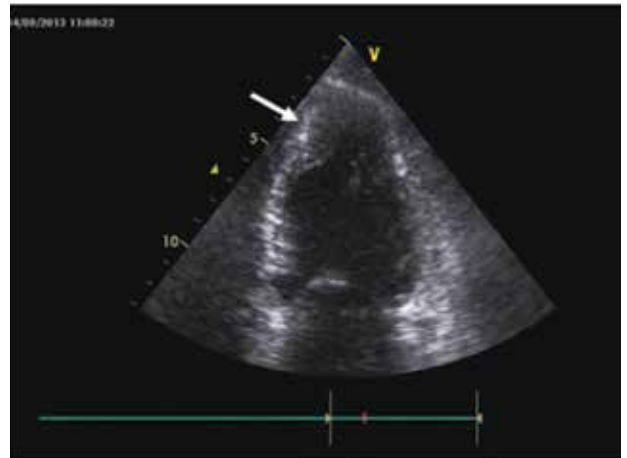
Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время – 31,4 с., протромбиновое время – 20,1 с., международное нормализованное отношение – 1,26, протромбиновый индекс – 83%.

ЭКГ: ритм – фибрилляция предсердий с ЧСС 52–100 уд./мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Признаки гипертрофии ЛЖ. Регистрируются отрицательные зубцы Т в отведениях V1–6. Депрессия сегмента ST до 1–2 мм в отведениях V4–6. На серии ЭКГ в ходе лечения – без существенной динамики (рис. 1).

ЭхоКГ: диаметр корня аорты – 3,2 см, конечно-диастолический размер левого предсердия (ЛП) – 4,5 см, выносящий тракт правого желудочка – 2,7 см, конечно-диастолический объем ЛЖ – 52 мл, конечно-систолический объем ЛЖ – 18 мл, фракция выброса ЛЖ – 65%, толщина МЖП



**Рисунок 1.** ЭКГ: фибрилляция предсердий, признаки гипертрофии миокарда ЛЖ



**Рисунок 2.** ЭхоКГ, апикальная двухкамерная позиция, диастола. Визуализируется гипертрофия апикального сегмента передней стенки ЛЖ (указано стрелкой)

в диастолу от 1,3 см (в базальном сегменте) до 1,8 см (в апикальном сегменте), толщина задней стенки ЛЖ – 1,2 см. Систолическое давление в легочной артерии – 32 мм рт.ст. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Таким образом, на ЭхоКГ обнаружена гипертрофия апикальных сегментов ЛЖ с уменьшением его полости, умеренная дилатация ЛП (рис. 2).

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ): основной ритм – фибрилляция предсердий, максимальная частота желудочковых сокращений – 171 уд./мин., минимальная – 46 уд./мин., средняя – 80 уд./мин. Желудочковая экстрасистолия – 1662 за исследование, из них 1 эпизод парной экстрасистолии. Множественные эпизоды депрессии ST, максимально до 2,1 мм. Зафиксировано 2 паузы между сокращениями, максимально до 2,2 с.

На основании жалоб, клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных поставлен диагноз: основное комбинированное заболевание – ИБС (прогрессирующая стенокардия). Постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолия. Фоновые заболевания: гипертоническая болезнь III степени, достигнута I степень на медикаментозной терапии, очень высокий риск ССО. СД 2-го типа. Осложнения: ОНМК от 2010 г. ХСН I стадии, II ФК.

Пациентке назначен эноксапарин 0,4 мл ×2 раза в сутки под-

кожно, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут., atorвастатин 20 мг/сут., бисопролол 2,5 мг/сут., лизиноприл 10 мг/сут., индапамид 2,5 мг/сут., ранитидин 300 мг/сут., диабетон МВ 60 мг/сут.

На фоне проводимой терапии у пациентки отмечались рецидивирующие давящие боли за грудиной, возникающие без видимых причин, не купирующиеся приемом нитроглицерина, длящиеся около 30 мин.

Учитывая рецидивирующие ангинозные приступы, эпизоды ишемии по результатам ХМ-ЭКГ, было принято решение о проведении коронароангиографии (КАГ) с вентрикулографией для уточнения диагноза.

Перед КАГ проведена повторная ЭхоКГ, где подтверждено наличие гипертрофии верхушечных сегментов ЛЖ с максимальной толщиной до 1,8 см в диастолу. Кроме того, зарегистрировано наличие внутрижелудочковой обструкции в апикальной трети ЛЖ с максимальным градиентом давления до 48 мм рт.ст. (рис. 3).

По данным селективной КАГ: правый тип коронарного кровотока. Левая коронарная артерия – диффузные изменения в виде замедления пассажа контрастного вещества; ствол левой коронарной артерии обычно развит, без стенотического поражения; передняя межжелудочковая ветвь и огибающая ветвь без стенотического поражения; правая коронарная арте-

рия – диффузные изменения в виде замедления пассажа контрастного вещества, стенотического поражения не выявлено (рис. 4).

Вентрикулография: объем ЛЖ не увеличен, нарушений локальной сократимости нет. Визуализируется сужение полости ЛЖ в нижней трети с заострением в области верхушки, что свидетельствует о выраженной апикальной гипертрофии миокарда ЛЖ (рис. 5).

На основании данных повторной ЭхоКГ, КАГ с вентрикулографией установлен диагноз. Основное заболевание: ГКМП, апикальная форма с умеренной обструкцией в нижней трети ЛЖ. Синдром стенокардии напряжения. Постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолия. Частая желудочковая экстрасистолия, ГУА класс по Лауну-Вольфу. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь III степени, достигнута I степень на медикаментозной терапии, очень высокий риск ССО. СД 2-го типа. Осложнения: ХСН I стадии, II ФК. ОНМК от 2010 г.

После установления окончательного диагноза пациентке проведена коррекция проводимой терапии – отменены нитраты, эноксапарин, клопидогрел и индапамид. В связи с появлением у пациентки жалоб на кашель лизиноприл заменен на валсартан по 80 мг 2 раза в сутки. Доза бисопролола увеличена до 5 мг/сут. На фоне проводимой терапии самочувствие пациентки улучшилось,

боли за грудиной не рецидивировали. Больная выписана в удовлетворительном состоянии. Рекомендован постоянный прием биспролола 5 мг 1 раз в сутки под контролем ЧСС и АД с проведением ХМ-ЭКГ через 1 мес. в целях контроля и оценки тяжести желудочковых нарушений ритма и решения вопроса о необходимости подбора антиаритмической терапии. Учитывая наличие постоянной формы фибрилляции предсердий и высокий риск тромбоэмболических осложнений (7 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, риск кровотечений по шкале HAS-BLEP – 3 балла), больной показана терапия варфарином. С учетом наличия АГ III степени больной назначена гипотензивная терапия валсартаном 80 мг 2 раза в сутки под контролем АД.

Помимо медикаментозной терапии пациентке рекомендовано:

- постоянное наблюдение кардиолога, при отсутствии жалоб – 2 раза в год с контролем ЭКГ, проведением ЭхоКГ и ХМ-ЭКГ;
- консультация медицинского генетика с обследованием родственников (ЭКГ, ЭхоКГ);
- избегать приема нитратов, вазодилаторов, высоких доз диуретиков, антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, сердечных гликозидов, трентала, альфа-адреноблокаторов, так как эти препараты, уменьшая преднагрузку и заполнение ЛЖ, способствуют увеличению внутривентрикулярной обструкции.

Пациентке проведена стратификация факторов риска внезапной сердечной смерти (ВСС). Отсутствиеотягощенного семейного анамнеза, желудочковой

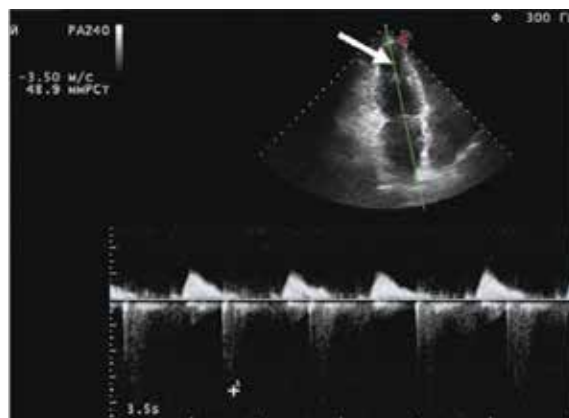
тахикардии, синкопальных состояний, выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ свидетельствует о низком риске ВСС и отсутствии необходимости в имплантации кардио-вертера-дефибриллятора.

### Обсуждение

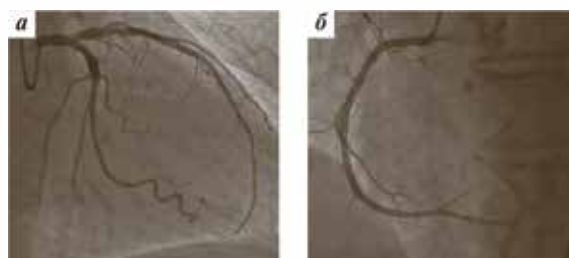
В приведенном клиническом случае у пациентки имеет место апикальный вариант распределения гипертрофии миокарда – в области верхушки, ниже уровня прикрепления папиллярных мышц. Эта форма заболевания чаще всего встречается в японской популяции (до 25% всех случаев ГКМП). Европейский вариант апикальной ГКМП характеризуется гипертрофией нижней трети МЖП, а не анатомической верхушки ЛЖ и встречается у 2–3% пациентов с ГКМП [4, 7, 10].

При апикальной форме заболевания возможна обструкция в нижней трети ЛЖ, обусловленная наличием мышечного жома или туннеля, разделяющая полость ЛЖ на 2 камеры – базальную и апикальную. При ретроградном токе крови из базальной камеры в апикальную возможно формирование аневризмы верхушки ЛЖ, что является одним из факторов риска развития ВСС у пациентов с ГКМП [11]. В приведенном случае наличие внутривентрикулярной обструкции у больной не осложнилось формированием апикальной аневризмы ЛЖ.

Пациенты с апикальной формой ГКМП чаще всего предъявляют жалобы на стенокардию, одышку при физической нагрузке, сердцебиение, перебои в работе сердца [9, 11, 12]. В ряде наблюдений продемонстрировано бессимптомное течение заболевания [6, 7]. На



**Рисунок 3.** Повторное ЭхоКГ-исследование в постоянно-волновом доплеровском режиме с регистрацией обструкции в апикальной трети ЛЖ (указано стрелкой)



**Рисунок 4.** КАГ: левая коронарная артерия (а), правая коронарная артерия (б)



**Рисунок 5.** Вентрикулография ЛЖ. Сужение полости ЛЖ в области верхушки (сплошная стрелка) за счет гипертрофии апикальных сегментов ЛЖ (пунктирная стрелка)

ЭКГ у данной категории пациентов выявляются признаки нарушения реполяризации в виде глубоких, иногда гигантских отрицательных зубцов Т в левых грудных отведениях, депрессия сегмента ST, гипертрофия ЛЖ [8, 10, 13]. Изолированное поражение верхушки ЛЖ при апикальной ГКМП создает трудности диагностики при ЭхоКГ, где зачастую не удается получить качественное изображение апикальных сегментов ЛЖ. Нередко гипокинез гипертрофированной верхушки ЛЖ при неоптимальной визуализации эндокарда трактуется врачами как аневризма ЛЖ, что в сочетании с изменениями

на ЭКГ и клиническими симптомами (ангиозные боли) приводит к постановке диагноза перенесенного инфаркта миокарда, как было описано нами ранее при наблюдении пациента 56 лет с апикальной ГКМП [14].

В приведенном случае, учитывая возраст больной и наличие факторов риска ИБС (возраст, АГ, СД 2-го типа), могло иметь место сочетание ГКМП и атеросклеротического поражения коронарных артерий. Проведение КАГ позволило исключить наличие ИБС у данной пациентки. По данным литературы, сочетание ИБС с ГКМП наблюдается в 20% случаев, поэтому, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца, пациентам с ГКМП, предъявляющим жалобы на стенокардию в возрасте старше 40 лет и/или имеющим факторы риска развития коронарного атеросклероза, необходимо проводить КАГ [1, 6].

Селективная КАГ с вентрикулографией является одним из наиболее информативных методов дифференциальной диагностики ГКМП и ИБС. При проведении вентрикулографии у пациентов с апикальной формой ГКМП выявляется характерное сужение полости ЛЖ в нижней трети с заострением в области верхушки [6, 10, 11]. При КАГ выявляются ангиографические признаки обеднения дистального русла, замедление антеградного кровотока, пристеночное баллотирование контрастного вещества [14].

Информативным методом диагностики апикальной формы ГКМП является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. Метод позволяет с большой точностью определять морфофункциональные особенности сердца: толщину стенок, распределение гипертрофии миокарда, размеры камер сердца, фракцию выброса, степень фиброза

миокарда [1, 7, 12]. МРТ может быть использована для проведения скрининга на наличие ГКМП у членов семьи больного.

Приведенный клинический случай демонстрирует классический вариант течения апикальной формы ГКМП с выраженным синдромом стенокардии и отсутствием эффекта от нитратов. Изменения на ЭКГ в виде отрицательных зубцов Т с отсутствием динамики ЭКГ, характерной для ИБС и инфаркта миокарда, в сочетании с отсутствием нарушений локальной сократимости по ЭхоКГ, наличием гипертрофии верхушечных сегментов ЛЖ являются характерными инструментально-морфологическими признаками данной патологии. Для верификации диагноза апикальной формы ГКМП, дифференциальной диагностики ГКМП и ИБС наиболее доступным методом является проведение КАГ в сочетании с вентрикулографией. ■

**Список литературы**

1. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice. *Circulation* 2011; 124 (24): 2761–96.
2. Maron B.J., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2013; 381 (9862): 242–55.
3. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine. Ninth Edition. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders, 2012. Pp. 1582–94.
4. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия: руководство для врачей. М., 2011. [Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Yu. Hypertrophic cardiomyopathy: manual for physicians. Moscow, 2011. (In Russ.)].
5. Delcree S.D., Di Donna P., Leuzzi S. et al. Relationship of ECG findings to phenotypic expression in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiol* 2013; 167 (3): 1038–45.
6. Delfino M., Gemma D., Calcagno S., Sardella G. Complete systolic obliteration of the left ventricle due to an apical hypertrophic cardiomyopathy in a totally asymptomatic patient. *Rom J Intern Med* 2013; 51 (2): 119–22.
7. Yusuf S.W., Bathina J.D., Banchs J. et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy. *World J Cardiol* 2011; 3 (7): 256–9.
8. Madias J.E. Electrocardiogram in apical hypertrophic cardiomyopathy with a speculation as to the mechanism of its features. *Neth Heart J* 2013; 21 (6): 268–71.
9. Kim S.H., Kim S.O., Han S. et al. Longterm comparison of apical versus asymmetric hypertrophic cardiomyopathy. *Int Heart J* 2013; 54 (4): 207–11.
10. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Учебное пособие. М., 2007. 64 с. [Janashiya P.Kh., Nazarenko V.A., Nikolenko S.A. et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Study Guide. Moscow, 2007. 64 p. (In Russ.)].
11. Dahiya A., Thavendiranathan P., Thomas J.D., Flamm S.D. Apical hypertrophic cardiomyopathy with and without aneurysm. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (17): 1709.
12. Крылова Н.С., Гайдуква Н.И., Хашиева Ф.М., Потешкина Н.Г. Сложности диагностики апикальной формы гипертрофической кардиомиопатии. Клиническое наблюдение. *Лечебное дело* 2012; (4): 109–16. [Krylova N.S., Gaidukova N.I., Khashiyeva F.M., Poteshkina N.G. Difficulties of diagnostics of the apical form of hypertrophic cardiomyopathy. Clinical observation. *Lechebnoye delo = General Medicine* 2012; (4): 109–16. (In Russ.)].
13. Malik A. Incidental diagnosis of apical hypertrophic cardiomyopathy in an 18-year-old white man. *Tex Heart Inst J* 2012; 39 (5): 756–7.
14. Крылова Н.С., Потешкина Н.Г. Коронароангиография у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (6 прил. 1):166. [Krylova N.S., Poteshkina N.G. Coronary angiography of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention* 2011; 10 (6 annex 1):166. (In Russ.)].

*Впервые опубликовано в журнале «Клиницист», №2, 2014 г., стр. 39–44.*



**И.А. Зупанец, Н.П. Безуглая**  
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

## Бренды и генерики – мифы и реальность

Казахстанский фармацевтический рынок в течение последнего десятилетия характеризуется высокими темпами развития. Он представлен инновационными (оригинальными) и генерическими препаратами. При этом необходимо признать, что Казахстан – это страна генериков – 72% всех лекарственных средств составляют генерические препараты (рис.) (Аптека, 2012; 14: 835, [www.dari.kz](http://www.dari.kz)). Это обусловлено прежде всего экономической ситуацией в стране и моделью организации здравоохранения.

Вместе с большим количеством препаратов в практику вошли новые для врачей, фармацевтов и потребителей понятия, такие как «оригинальные лекарственные средства», «генерики», «бренды», «брендированные генерики», «блокбастеры», «генерические генерики», «одноисточниковые препараты», «воспроизведенные препараты» и др. Данные социологических опросов, проведенных среди потребителей лекарственных средств в странах СНГ, свидетельствуют о том, что о существовании таких понятий и о различиях между ними имеют представление только около 60% врачей, 75% провизоров и 20% потребителей! Большинство этих терминов не только непонятны потребителям, но они не несут никакой информации о качестве самого препарата [4].

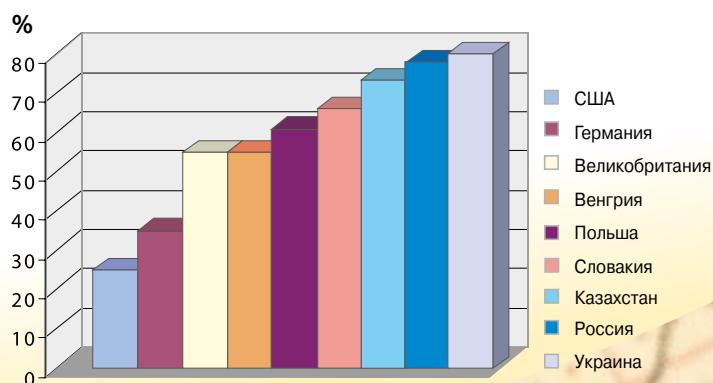
По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инновационный (одноисточниковый, оригинальный, патентованный) препарат – это обычно наиболее подходящий для сравнения препарат, качество, безопасность и эффективность которого хорошо оценены в доклинических и клинических (I–IV фазы) исследованиях и обычно дополнены определенными технологическими стандартами производства и контроля качества. Согласно определению, принятому в странах Европейского Союза, оригинальный препарат – это лекарственное средство, разрешенное к использованию на фармацевтическом рынке на основании полного досье (включающего химические, биологические, фармацевтические, фармакологические, токсикологические и клинические данные).

Генерический препарат – это лекарственное средство, предназначенное в качестве взаимозаменяемого с инновационным продуктом, выпускаемое, как правило, без лицензии компании, производящей инновационный препарат, и размещенное на рынке по истечении срока действия патента или других исключительных прав (ВОЗ, 1999).

Большим доверием как среди врачей, так и среди пациентов пользуются оригинальные препараты. Главное их преимущество состоит в том, что это современные высококачественные лекарственные средства, прошедшие исследования в многочисленных клинических испытаниях с соблюдением всех требований Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP), эффективность и безопасность которых статистически достоверно доказана как на

этапах регистрации, так и в крупных многоцентровых пострегистрационных исследованиях. Главным недостатком этих препаратов является их высокая стоимость, которая иногда делает их малодоступными для многих пациентов и ряда учреждений здравоохранения.

В связи с тем что государственные расходы на здравоохранение во многих странах ограничены, в настоящее время усилилось внимание к использованию генериков. Даже в промышленно развитых странах применение воспроизведенных (генерических) лекарственных средств стимулируется на государственном уровне при обязательном соблюдении патентных прав производителей оригинальных препаратов. Генери-



**Рисунок.** Доля генерических препаратов на фармацевтическом рынке разных стран

ки создают необходимые условия для здоровой конкуренции на фармацевтическом рынке, стимулируют ее.

Генерические препараты, которые могут стать заменой оригинальному лекарственному средству, должны отвечать определенным требованиям (см. ниже), но главное – они должны быть сопоставимыми по качеству, эффективности и безопасности!

#### Основные требования к генерическим препаратам:

- такое же содержание активного ингредиента, как и в оригинальном препарате;
- одинаковая биодоступность;
- такая же лекарственная форма;
- соответствие фармакопейным требованиям, производство в условиях GMP;
- наличие тех же показаний к применению и мер предосторожности.

Для того чтобы утверждать, что генерик может быть достойной заменой оригинальному препарату, т.е. иметь одинаковую эффективность и безопасность, необходимо провести изучение биоэквивалентности. В ходе этих исследований изучается и сравнивается биодоступность генерика и оригинального препарата.

Биодоступность – это относительное количество лекарственного средства, которое достигает системного кровотока (степень всасывания), и скорость, с которой этот процесс происходит (скорость всасывания).

Исследования биоэквивалентности не рассматриваются как альтернатива исследованию фармацевтической эквивалентности – эквивалентности воспроизведенных препаратов по качественному и количественному составу лекарственных веществ, оцениваемому по фармакопейным тестам, поскольку фармацевтическая эквивалентность не гарантирует эквивалентности фармакокинетической. Вместе с тем исследования биоэквивалентности предполагают, что фармакокинетически эквивалентные (биоэквивалентные) оригиналу воспроизведенные препараты обеспечивают одинаковые эффективность и безопасность фармакотерапии, т.е. они являются терапевтически эквивалентными.

В отношении последнего пункта требований к генерическим препаратам (о наличии тех же показаний) нами была проведена определенная работа

по сравнению инструкций по медицинскому применению оригинального препарата Мовалис® и нескольких его генерических копий.

Инструкции некоторых генериков не совпадают с инструкцией оригинального препарата не только в разделе «Показания», но и в разделах «Противопоказания», «Способ применения и рекомендуемые дозы», «Фармакокинетика».

Почему сложилась такая ситуация? Проводили ли производители генериков собственные исследования по изучению фармакокинетики, эффективности и безопасности у разных категорий пациентов? Почему регуляторные органы не обращают внимания на различия в инструкциях по сути одинаковых препаратов? Как врачу или пациенту (если препарат относится к группе лекарственных средств, отпускаемых без рецепта) определить с дозой препарата, как изменить дозу при необходимости перейти от генерика к генерику или от бренда к генерику и т.д.?

Однако не все вопросы продолжительности и качества жизни населения Казахстана, качества оказания медицинской помощи можно объяснить только качеством лекарственных препаратов.

В Казахстане причина 35,5% смертей (в 2011 году коэффициент смертности составил 309,6 (в 2010 г. – 404,0) на 100 тыс. человек.) – это результат сердечно-сосудистой патологии, и эта статистика сопоставима с таковой в мире по заболеваемости и причинам смерти. Но, если посмотреть на ТОП-10 (объем аптечных продаж в денежном эквиваленте за 2012 г.), то в ТОП-5 входят (по убывающей) актовегин, кодтерпин, эссенциале, кардиомагнил, но-шпа (Аптека, 2013; 29: 900). То есть возникает парадокс – население в основном страдает патологией сердечно-сосудистой системы, умирает от сердечно-сосудистых заболеваний, а лечит – ... какие заболевания? В очередной раз мы убеждаемся и говорим о необходимости придерживаться стандартов/протоколов лечения и о потребности в применении препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью!

В отношении оригинальных и генерических препаратов существует много мифов. Попытаемся разобраться в некоторых из них.

#### Миф 1: генерический препарат точная копия оригинального

Ведущий российский клинический фармаколог Ю.Б. Белоусов сказал: «Генерики – не генерики вовсе, если они не имеют доказанного подобия бренду, это только подражание оригиналу, а чтобы стать генериком, препарат должен пройти ряд исследований по эквивалентности» [2].

Замена оригинального препарата неэквивалентным ему генерическим лекарственным средством только на основании его меньшей стоимости обуславливает риск того, что примененный препарат не будет эквивалентен оригинальному по эффективности и безопасности. Это может стать причиной повышения риска безуспешности лечения и/или возникновения токсического эффекта. В результате это приведет к суммарному увеличению расходов на лечение.

В качестве примера можно привести опубликованные данные о результатах сравнительного исследования, проведенного в США (2003), по содержанию активного действующего вещества (кларитромицина) в оригинальном препарате (Abbott) и 40 генериков из 13 стран Азии и Латинской Америки. В 8 препаратах содержание действующего вещества не соответствовало стандартам компании-разработчика, у 24 препаратов превышен 3% предел допустимых примесей, у 28 генериков количество освобождающегося при растворении активного компонента было значительно ниже, чем у оригинального препарата (Nightingale, 2004). А ведь при проведении антимикробной терапии использование низких доз приводит не только к низкой эффективности лечения, а и к развитию антибиотикорезистентности.

#### Миф 2: цена на оригинальный препарат неоправданно высокая

В литературе некоторые авторы ввели термин «снятие сливок». На самом деле цена оригинального препарата состоит не только из стоимости активной субстанции, вспомогательных веществ, упаковки и т.д. Оригинальный препарат имеет длинную историю, которая начинается с синтеза химической молекулы, продолжается в доклинических исследованиях на экспериментальных



животных и завершается клиническими испытаниями. В мире существует сравнительно немного крупных фармацевтических компаний, занимающихся разработкой новых лекарственных средств. Такие компании имеют в своем распоряжении современные, прекрасно оснащенные научно-исследовательские центры, в которых ведутся постоянные целенаправленные научные исследования. Процесс создания нового лекарственного средства длительный и дорогостоящий. В среднем на разработку нового препарата от стадии изыскания до стадии регистрации необходимо 12–15 лет. В стоимость оригинального лекарственного средства заложена еще и стоимость так называемых неудач. В течение года синтезируется более 30 тыс. новых молекул. Из них только 2 тыс. (6,7%) проходят этап доклинических исследований; 200 (0,67%) доходят до I фазы клинических исследований; 40 (0,13%) – до II фазы, 12 (0,04%) – до III фазы и только 8 (0,027%) попадают на фармацевтический рынок. Стоимость оригинального препарата включает также расходы на рекламную кампанию, маркетинговую поддержку и другие аспекты.

Компания-производитель генерического препарата не несет затраты на изыскание активной молекулы, разработку технологий ее воплощения в лекарственную форму, проведение большого количества клинических дорегистрационных исследований. В определенной степени ниша для генерика уже сформирована оригинальным препаратом, поэтому стоимость первого гораздо ниже.

### Миф 3: генерик предпочтительнее оригинального препарата

Генерический препарат по отношению к оригинальному имеет только одно преимущество – более низкую стоимость.

Относительно низкая стоимость генериков (рассматриваемая в отрыве от их качества в широком смысле, включая эффективность и безопасность), может обернуться на практике более высокой стоимостью лечения. Примерами причин такого явления могут быть:

- величина биодоступности (низкая по отношению к препарату сравнения – меньшая эффективность, вы-

сокая – большая частота побочных эффектов);

- низкая стабильность, наличие примесей (механических, химических или биологических), вызывающих непредвиденные побочные действия и т.п., а значит, эти генерические препараты будут иметь более низкую эффективность и/или более низкую безопасность.

Перефразируя известную поговорку «Лучшее – враг хорошего» по отношению к генерикам и оригинальным препаратам, можно сказать: «Не нужно чтобы они (генерики) были лучше, пусть они будут такими же хорошими (как оригинальные)»!

### Миф 4: инновационный препарат – всегда бренд!

Бренд – это маркетинговое понятие, которое символизирует комплекс информации о компании, продукте или услуге; популярная, легко узнаваемая и юридически защищенная символика какого-либо производителя или продукта. Понятие бренда, по мнению некоторых авторов, является некоторой совокупностью объектов авторского права, товарного знака и фирменного наименования. Если инновационный препарат стал брендом – это успех компании-разработчика. К сожалению, как уже указывалось ранее, некоторые оригинальные (инновационные) препараты не попадают на рынок вообще (результаты исследований I или II фазы не позволяют препарату «увидеть свет») или же через непродолжительное время широкого медицинского использования препарат может быть отозван с фармацевтического рынка.

### Миф 5: бренд и генерик идентичны

Уже в данной статье упоминалось, что генерические препараты имеют более низкую стоимость (основное их преимущество перед оригинальными). Однако цена – это только видимая часть айсберга, а, как известно, подводная (невидимая часть айсберга) значительно больше.

Ниже приведены основные преимущества оригинальных препаратов:

- производство только в условиях Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP; строгий контроль всех этапов производства);
- высококачественная субстанция

(методы синтеза являются собственностью фирмы-разработчика препарата и, как правило, не афишируются);

- технология производства (также никогда не разглашается);
- всесторонняя клиническая изученность. Фармацевтическая компания-разработчик оригинального препарата проводит большое количество клинических исследований не только до момента регистрации лекарственного средства (доказательство более высокой эффективности по сравнению с существующими аналогами, высокая безопасность, изучение фармакокинетики и др.), но и после появления его на рынке (позитивное влияние на качество и продолжительность жизни, уменьшение сроков лечения и др.). Так, например, для известного оригинального препарата Мовалис® (мелоксикам) производства компании «Берингер Ингельхайм» было проведено более 60 клинических исследований с участием более 100 тыс. пациентов в разных странах мира по различным показаниям с использованием разных доз.

Это, в свою очередь, повышает доверие к препарату, фирме-разработчику;

- доверие к бренду; нельзя исключить у многих пациентов влияние эффекта плацебо – вера пациента в более изученный, дорогостоящий препарат известной компании;
- отслеживание «судьбы» лекарственного средства: фирма-создатель оригинального препарата даже после его выхода на рынок многих стран продолжает проводить постмаркетинговые исследования; на протяжении многих лет мониторирует частоту, выраженность, исход побочных реакций, связанных с приемом препарата; при получении определенных данных вносит изменения в инструкцию по медицинскому применению и т.д.

Нет утверждения, что нельзя доверять генерическим препаратам и отдать предпочтение при этом только оригинальным лекарственным средствам. Конечно же, не все обращающиеся на мировом и отечественном фармацевтических рынках генерики и соответствующие инновационные (оригинальные) препараты можно

считать взаимозаменяемыми. При рассмотрении этой проблемы, очевидно, следует исходить, прежде всего, из представления о неоднородности категории продуктов, именуемых генериками. Это связано с большим разнообразием свойств самих лекарственных средств (около 100 тыс. препаратов и их вариантов – комбинаций, различных солей и др.), различиями в научно-техническом уровне их производителей, а также в регуляторной сфере различных стран. На выпуске генериков специализируются, с одной стороны, всемирно известные корпорации, такие как Ratiopharm, Teva и др., а с другой – мелкие и средние фирмы, в т.ч. расположенные в странах со слабо развитой контрольно-разрешительной системой. Мировая практика показывает, что выше качество тех лекарственных средств, которые выпускаются известными и авторитетными производителями.

Как же врачу, фармацевту, потребителю определить сегодня среди огромного количества генериков – какому препарату можно доверять? Кредит доверия генерическим лекарственным средствам определяется просто – необходимо знать: проведены ли исследования по изучению биоэквивалентности генерического препарата оригинальному, доказана ли их биоэквивалентность? Исследования по изучению биоэквивалентности не являются длительными (клиническая часть – 1–1,5 мес., аналитический этап и статистическая обработка результатов – 1,5–3 мес.), т.е. в достаточной короткий срок мы можем получить результаты исследования с высокой степенью доказательств!

На сегодняшний день ряд отече-

ственных фармацевтических производителей проводят исследования биоэквивалентности препаратов собственного производства, но, к сожалению, не представляют полученные результаты должным образом. Как сегодня потребитель лекарственных средств (врач, фармацевт, пациент) может получить необходимую информацию? Уже неоднократно поднимался этот вопрос на разных уровнях – нам нужно информировать медицинскую общественность, пациентов о тех генерических препаратах, которые имеют доказанную биоэквивалентность.

С целью обеспечения надлежащей безопасности генериков Управление по контролю за качеством продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) ввело для них специальные коды. Так, например, к категории препаратов с кодом «В» FDA относит лекарственные средства, которые по разным причинам в данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим препаратам сравнения. Принадлежность препарата к той или иной категории можно уточнить, заглянув в ежегодно переиздаваемую, так называемую Оранжевую книгу (цвет обложки – оранжевый), доступную в сети Интернет.

На самом деле вопрос о том, какой препарат лучше или хуже (оригинальный или генерический? Генерик какого производителя использовать предпочтительнее?) – это не только материал для статьи, тема для выступления на конференциях, симпозиумах, круглых столах. Это вопрос национальной безопасности! Выступая с докладами в Министерстве здравоохранения Украины по вопросам обеспечения насе-

ления качественными и доступными лекарственными средствами, мы неоднократно акцентируем внимание, что проблема биодоступности воспроизведенных препаратов (недостаточная концентрация препарата в крови) приводит к:

- снижению эффективности терапии социально-значимых заболеваний (туберкулеза, синдрома приобретенного иммунодефицита, онкопатологии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца и т.д.);
- распространению резистентности бактериальных и вирусных патогенов;
- учащению случаев тяжелых осложнений и инвалидности;
- увеличению расходов системы здравоохранения;
- снижению качества и продолжительности жизни населения.

Законодательная база Казахстана [1, 2] в области регистрации лекарственных средств и проведении клинических исследований разработана таким образом, что при регистрации генерических препаратов производитель должен предоставить доказательство их эквивалентности (взаимозаменяемости). Следовательно, производители генерических препаратов обязаны проводить соответствующие исследования, а это значит, что через определенное время на фармацевтическом рынке Казахстана в основном будут только качественные генерические лекарственные средства с подтвержденной эквивалентностью. Это, с одной стороны, позволит повысить эффективность лечения многих заболеваний, а с другой – через определенное время «отсеет» препараты низкого качества, неконкурентоспособные. ■

### Список литературы

1. Приказ №735 18 ноября 2009 года с изменениями на 26 июня 2015 года МЗСР РК «Об утверждении Правил государственной регистрации, перерегистрации и внесения изменений в регистрационное досье лекарственного средства, изделий медицинского назначения и медицинской техники».
2. Приказ №736 18 ноября 2009 года с изменениями на 26 июня 2015 года МЗСР РК «Об утверждении Правил государственной регистрации, перерегистрации и внесения изменений в регистрационное досье лекарственного средства, изделий медицинского назначения и медицинской техники».
3. Белоусов Ю. Генерики – мифы и реалии // Ремедиум. – 2003. – №7–8. – С. 4–9.
4. Зупанец И.А. Исследования биоэквивалентности – шаг к прогрессу // Фармацевт практик. – 2003. – №4. – С. 26–28.
5. Коковин Л. Ключи к успеху бренда // Ремедиум. – 2004. – №11 (93), ноябрь. – С. 6–8.
6. Передерий В.Г., Безюк Н.Н. Бренды и генерики. Друзья или враги? Две стороны одной медали // Украинский медицинский часопис. – 2004. – №5 (43). – С. 5–10.
7. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача // РМЖ. – 2008. – Т. 16., №5. – С. 30–35.
8. www.stat.gov.kz
9. <http://www.nomad.su/?a=7-201208240007>

Впервые опубликовано в медицинской газете «Здоровье Украины», №23 (324), 2013 г., стр. 20–22.

Опубликовано при поддержке филиала компании Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт мБХ в Республике Казахстан



Н.Е. Трекина<sup>1</sup>, А.В. Руденко<sup>1</sup>, И.А. Урванцева<sup>2</sup>, Л.В. Саламатина<sup>2</sup>, Е.В. Корнеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа – Югры», г. Сургут

<sup>2</sup> БУ ХМАО – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут

## Нормо-брадисистолическая форма фибрилляции предсердий (синдром Фредерика): поздняя диагностика и лечение

Представлен клинический случай поздней диагностики брадисистолии на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий (синдром Фредерика), ставшей причиной синкопальных состояний у пациента и поздней имплантации электрокардиостимулятора.

### Введение

Синдромом Фредерика – сочетание атриовентрикулярной блокады III степени с фибрилляцией предсердий. Данный феномен был получен экспериментально в 1904 г. бельгийским физиологом, профессором университета в Льеже Леоном Фредериком. Синдром Фредерика встречается у 0,6–1,5% больных, страдающих фибрилляцией предсердий [1]. Причинами развития заболевания являются тяжелые органические заболевания сердца, сопровождающиеся склеротическими, воспалительными или дегенеративными процессами в миокарде (хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый инфаркт миокарда, кардиомиопатии, миокардиты) [2]. При данном синдроме полностью прекращается проведение импульсов возбуждения от предсердий к желудочкам – наблюдается хаотичное возбуждение и сокращение отдельных групп мышечных волокон предсердий. Желудочки возбуждаются водителем ритма, который расположен в атриовентрикулярном соединении или в проводящей системе желудочков. В некоторых случаях предсердно-желудочковая блокада может быть следствием передозировки сердечных гликозидов. При этом отсутствует сокращение предсердий как целого. На электрокардиограмме (ЭКГ) не регистриру-

ются синусовые зубцы Р, а имеются волны мерцания предсердий, которые могут чередоваться с волнами трепетания предсердий. Импульсы из предсердий не проводятся к желудочкам. Желудочки возбуждаются водителем ритма, расположенным в атриовентрикулярном соединении или в самих желудочках. Если возбуждение исходит из атриовентрикулярного соединения, то комплекс QRST не изменен. При идиовентрикулярном ритме комплекс QRS уширен и деформирован по типу блокады ножки пучка Гиса. Желудочковый ритм правильный, редкий. Расстояния R–R одинаковые. Частота сокращений желудочков (ЧСЖ) обычно составляет 40–60 уд./мин., изредка доходит до 80 уд./мин. Желудочковый ритм при синдроме Фредерика может нарушаться желудочковыми экстрасистолами [3, 4].

Приводим описание клинического наблюдения.

**Пациент Л.**, 52 года, инженер, 15.11.2011 был доставлен бригадой скорой помощи в приемное отделение Сургутской окружной клинической больницы с жалобами на давящие жгучие боли за грудиной с иррадиацией в левую лопатку, длительностью 10–15 мин., одышку при незначительной физической нагрузке. Боль была купирована раствором морфина. Также был введен раствор атропина в связи с редким

пульсом под контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) не менее 60 уд./мин. с положительным эффектом через 15 мин. Был поставлен диагноз: ИБС. Инфаркт миокарда без зубца Q передне-перегородочной, верхушечно-боковой стенки левого желудочка (ЛЖ), острая стадия (15.11.11).

В реанимационном отделении было проведено следующее лечение: оксигенотерапия, гепарин, перлинганит, верапамил, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, эналаприл, крестор. На 2-е сутки пациент был переведен из реанимационного отделения в кардиологическое.

Из анамнеза известно, что пациент страдает гипертонической болезнью около 20 лет (максимальный подъем артериального давления (АД) до 180/120 мм рт.ст.), в 2010 г. перенес острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Нарушение ритма сердца (со слов пациента – фибрилляция предсердий) впервые было выявлено 5 лет назад. В течение последних 3 мес. 3 раза терял сознание. Назначенные лекарственные препараты принимал несистематически. Неоднократно вызывал скорую медицинскую помощь, от госпитализации отказывался.

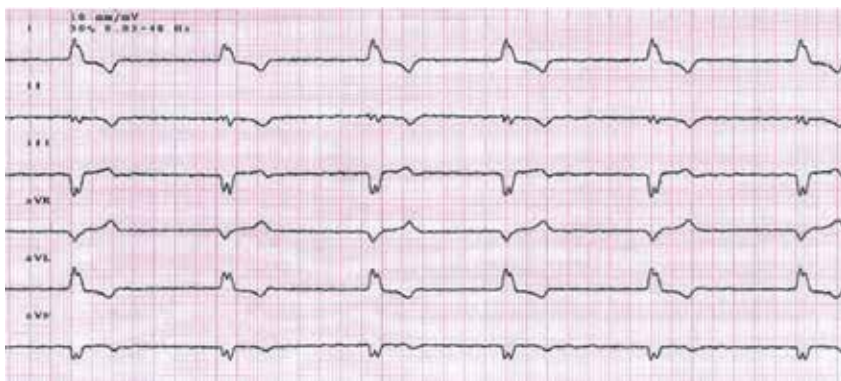
По данным обследования в стационаре: на ЭКГ при поступлении выявлены фибрилляция предсер-

дий, ЧСС 60 уд./мин., признаки ишемии миокарда передне-перегородочно-верхушечной области, удлинен интервал QT (750 мс).

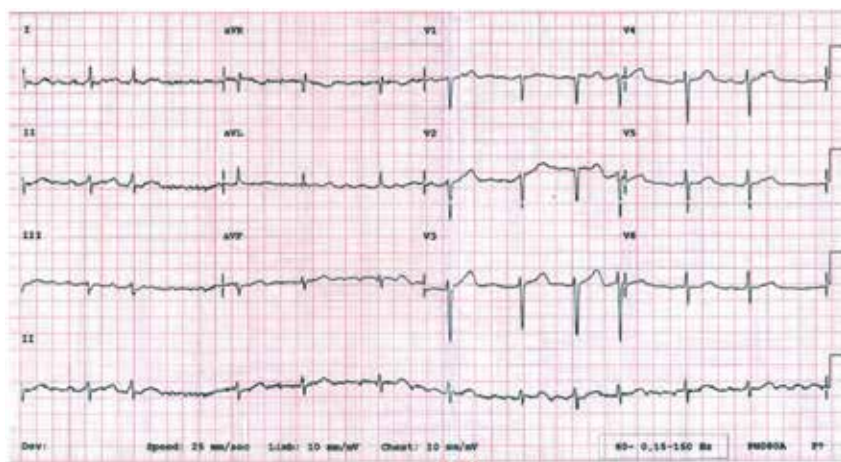
Мониторирование ЭКГ по Холтеру (с 18.11.11 по 19.11.11) на фоне приема антагониста кальция (норваск): ритм – фибрилляция предсердий, норма-брадисистолическая форма. Максимальная ЧСС 60 уд./мин. Зарегистрированы редкие короткие эпизоды синдрома Фредерика с ЧСЖ 26–30 уд./мин. (полная атриовентрикулярная блокада), сопровождающиеся полной блокадой левой ножки пучка Гиса (рис. 1). Общее количество желудочковых экстрасистол – 8, они монотопные, мономорфные, одиночные. За время исследования зарегистрированы частые паузы длительностью 2,5–4,475 мс.

Эхокардиография (19.11.11): левое предсердие – 4,8 см, правое предсердие – 3,9 см, межжелудочковая перегородка – 1,3 см, фракция выброса – 54%, конечный диастолический размер ЛЖ – 5,7 мл, конечный диастолический объем ЛЖ – 175 мл. Дилатация левого и правого предсердий. Гипертрофия межжелудочковой перегородки. Фиброз корня восходящего отдела аорты, прикраевое уплотнение створок аортального клапана с формированием недостаточности аортального клапана, незначительная регургитация 1+, градиент на уровне аортального клапана 8 мм рт.ст. Функциональная способность миокарда снижена. Умеренный гипокинез передне-перегородочной, верхушечной стенки ЛЖ. Недостаточность митрального клапана 2+, трикуспидального клапана 2–3+.

Учитывая клинические проявления острой стадии инфаркта миокарда, результаты мониторинга ЭКГ по Холтеру, ранее перенесенное ОНМК, пациенту была предложена имплантация постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС). Проведена беседа о необходимости дальнейшего лечения в стационаре. В силу личных особенностей характера пациент отказался от имплантации ЭКС и дальнейшего лечения в стационаре



**Рисунок 1.** Фибрилляция предсердий с ЧСС 40 уд./мин., полная блокада левой ножки пучка Гиса



**Рисунок 2.** Нормосистолическая форма фибрилляции предсердий

с 27.11.11 (12 дней стационарного лечения) и был выписан. Амбулаторно рекомендован прием клопидогрела, аспирина, липтонорма, норваска.

Через 2 дня после выписки из стационара пациент был доставлен повторно в Сургутскую окружную клиническую больницу с жалобами на головокружение, общую слабость, понижение АД до 70/55 мм рт.ст., ощущение «замирания» сердца. ЭКГ при поступлении 29.11.11: фибрилляция предсердий с ЧСЖ 77 уд./мин., электрическая ось сердца (ЭОС) – нормограмма, умеренные изменения в миокарде диффузного характера с признаками ишемии задне-боковой области ЛЖ, нормосистолическая форма фибрилляции предсердий (рис. 2). Назначены дофамин, ривароксабан.

На фоне лечения основного заболевания через 2 суток у больного развилось осложнение в виде желудочного кровотечения от применения двойной антиагрегантной

терапии (аспирин и клопидогрел), подтвержденное на фиброгастродуоденоскопии (слизистые оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки гиперемированы, с множественными поверхностными дефектами, округлой формы, небольших размеров (до 8–10 мм в диаметре), с ровными, гладкими краями, неглубоким дном; в слизистой кардиальной области желудка обнаружены линейные и звездчатые повреждения до 10 мм с кровоподтеками в окружающие ткани). Диагностированы эрозии желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки; синдром Маллори-Вейсса.

В общем анализе крови у пациента от 29.11.2011: концентрация гемоглобина в цельной крови – 115 г/л, количество эритроцитов в крови –  $4,2 \times 10^{12}/л$ , цветной показатель – 0,92, гематокрит – 43,0%. На фоне желудочного кровотечения 30.11.11 у пациента были выявлены лабораторные признаки анемии: концентрация гемоглобина в цель-

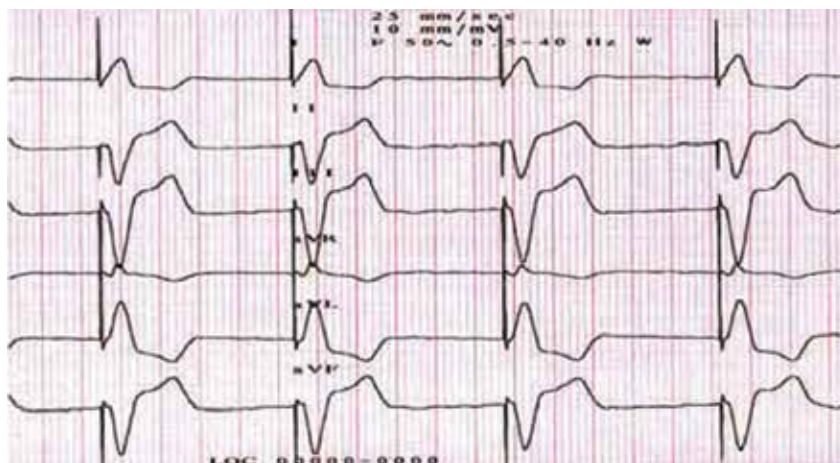
ной крови – 88,8 г/л, количество эритроцитов в крови –  $3,7 \times 10^{12}$ /л, цветной показатель – 0,78, гематокрит – 32,0%.

Выявленные на фиброгастродуоденоскопии эрозивно-язвенные поражения желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки потребовали назначения ингибиторов протонной помпы, противоязвенных препаратов с бактерицидной активностью (пантопразол 40 мг 2 раза в день в течение 3 нед., де-нол 120 мг 2 раза в день в течение 3 нед.), препаратов железа (венофер 1 мл внутривенно 2 раза в неделю).

Холтеровское мониторирование, выполненное через 2 дня после повторного поступления в стационар: ритм – фибрилляция предсердий, средняя ЧСЖ – 58–62 уд./мин., минимальная ЧСЖ – 28 уд./мин., максимальная ЧСЖ – 98 уд./мин. В дневное время регистрировалось урежение ритма менее 2500 с (минимально до 3999 мс). В ночное время максимальное удлинение интервала R–R до 4020 мс.

На 3-й день пациент был переведен в Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» для имплантации ЭКС. Имплантирована система постоянной эндокардиальной желудочковой стимуляции ALTRUA 20. Установлен режим стимуляции VVIR с ЧСС 60 уд./мин. На фоне стимуляции отмечается увеличение частоты ритма с разблокированием ножки пучка Гиса на ЭКГ: фибрилляция предсердий с ЧСЖ 88 уд./мин. ЭОС горизонтальная (рис. 3).

Пациент выписан на 7-е сутки (14.12.11). Рекомендован прием антикоагулянта (ривароксабан) 10 мг в 10 ч. после еды, бета-блокатора (небиволол) 5 мг в 10 ч., гиполипидемического препарата (розувастатин) 10 мг в 21 ч. под контролем общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы через 3 мес.; антагониста рецепторов ангиотензина II (теветен) 600 мг в 12 ч. под контролем АД; противоязвенных



**Рисунок 3.** ЭКГ на фоне имплантации ЭКС в режиме VVIR с частотой стимуляции 60 уд./мин.

препаратов (де-нол 120 мг 2 раза в день в течение 10 дней, пантопразол 40 мг 2 раза в день в течение 10 дней) под контролем клинического анализа крови, коагулограммы, уровня АД и повторной фиброгастродуоденоскопии. Благодаря восстановлению нормальной ЧСЖ у пациента исчезли приступы Морганьи-Адамса-Стокса, не было выявлено признаков сердечной недостаточности и отпала необходимость титрования доз бета-блокатора.

Диагноз при выписке: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда без зубца Q передне-перегородочной, верхушечно-боковой стенки ЛЖ от 15.11.11, стадия рубцевания). Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия III степени, риск 4. Синдром Фредерика (постоянная форма фибрилляции предсердий, полная атриовентрикулярная блокада). Синдром Морганьи-Адамса-Стокса. Имплантация постоянного ЭКС ALTRUA 20 в правый желудочек от 02.12.11, хроническая сердечная недостаточность НА стадии. Функциональный класс I. ОНМК (2010). Эрозии желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Синдром Маллори-Вейсса. Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение (29.11.11). Постгеморрагическая анемия легкой степени тяжести.

#### Обсуждение

Клиническая картина заболевания при синдроме Фредерика утра-

чивает характерные для фибрилляции предсердий особенности. На первое место начинают выступать изменения, связанные с полной поперечной блокадой. У больных отсутствуют жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца, появляются приступы головокружения вплоть до потери сознания (приступы Морганьи-Адамса-Стокса). Тоны сердца ритмичные, пульс правильный, редкий. Клиническая диагностика данного синдрома трудна. Можно заподозрить данное состояние у больного только в том случае, если известно, что имеется постоянная форма фибрилляции предсердий, а также приступы потери сознания, редкий правильный пульс. Когда к фибрилляции предсердий присоединяется поперечная блокада, состояние больного обычно значительно ухудшается, особенно при редкой ЧСЖ (20–30 уд./мин.). У больного появляются приступы потери сознания, связанные с гипоксией мозга в периоды длительной асистолии, во время которых может наступить смерть. Наблюдается также появление или нарастание степени сердечной недостаточности. При синдроме Фредерика изменение в состоянии больного во многом зависит от устанавливаемой ЧСЖ. В отдельных случаях, когда желудочковый ритм устанавливается в пределах 50–60 уд./мин., у больного может отмечаться удовлетворительное состояние. Исчезают беспокоящие субъективные проявления фибрилляции пред-

сердий (сердцебиение, перебои в работе сердца), пульс становится правильным, ритмичным. Больному, а нередко и врачу, при развитии полной поперечной блокады кажется, что исчезла мерцательная аритмия, восстановился синусовый ритм. Состояние кровообращения в таких случаях может длительное время сохраняться на достаточно хорошем уровне [5, 6].

Таким образом, транзиторное урежение ритма сердца на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий с одновременной полной блокадой ножки пучка Гиса вызывает определенные трудности в выборе тактики лечения, влияя и на течение основного заболевания, и на состояние больного. В представленном клиническом случае фибрилляция предсердий была выявлена у больного за 5 лет до развития инфаркта миокарда. Однако нет данных о динамическом наблюдении пациента врачами смежных специальностей (кардиолог, невропатолог), даже после перенесенного ОНМК. В течение 3 мес. до госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда пациент трикратно терял сознание, неоднократно вызывал скорую медицинскую помощь, но от госпитализации отказывался. Соответственно, провести диагностику причин потери сознания пациенту в стационарных условиях было невозможно. Врачи скорой помощи не объяснили важность для жизни пациента определения причины потери сознания и не рекомендовали пройти полное

обследование в амбулаторно-поликлинических условиях, вероятно, не имея соответствующей настороженности. Сопоставление врачом данных анамнеза, жалоб и результатов обследования стало возможным лишь при возникновении у пациента другой жизнеугрожающей ситуации – инфаркта миокарда. При лечении инфаркта миокарда редкий ритм неизбежно вызывал трудности в ведении пациента, невозможность назначения необходимых препаратов, имеющих одним из эффектов урежение ритма сердца и ухудшение атриовентрикулярной проводимости. В остром периоде инфаркта миокарда имплантация постоянного ЭКС противопоказана, но возможна временная эндокардиальная стимуляция. У данного пациента при проведении комплексной терапии инфаркта миокарда врачами не было выявлено такой необходимости. Однако на протяжении всего периода нахождения пациента как в реанимационном, так и в кардиологическом отделении они вынуждены были осуществлять пристальное наблюдение за ритмом сердца, опасаясь возможного рецидива синдрома Фредерика и появления желудочковых тахикардий. Если бы постоянный ЭКС был имплантирован пациенту своевременно, до развития инфаркта миокарда, медикаментозное лечение прошло бы на более благоприятном для организма пациента и спокойном для врачей фоне. Вероятно, можно было бы избежать эрозивно-язвенного по-

вреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, развившегося при проведении двойной антиагрегантной терапии и осложняющегося желудочно-кишечным кровотечением [7].

Поздняя диагностика была обусловлена несвоевременным проведением кардиологического обследования, необходимого еще до возникновения острого инфаркта миокарда, и отказом пациента от кардиохирургического лечения во время стационарного лечения инфаркта миокарда, а также отсутствием врачебного сопровождения пациента после перенесенного ОНМК. При повторяющихся приступах Морганьи-Адамса-Стокса имеет место недооценка возможной кардиогенной природы обморока. Учитывая трудности в диагностике, лечении и ведении пациентов с нарушениями ритма сердца на уровне первичного звена здравоохранения и службы скорой помощи, видится необходимым акцентировать внимание терапевтов, врачей общей практики, кардиологов на выявлении симптомов, ассоциирующихся с кардиологической патологией. Своевременное направление пациента на консультацию к кардиологу, имеющему соответствующую настороженность при ведении пациента с аритмиями, знающего показания к имплантации ЭКС, позволит обеспечить комплексное кардиологическое лечение пациента, включая своевременную кардиохирургическую поддержку [8, 9]. ■

#### Список литературы

1. Беннет Д.Х. Сердечные аритмии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб.: Фолиант, 2007.
3. Аритмология: клинические рекомендации. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 303 с.
4. Руководство по нарушениям ритма сердца. Под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
5. Арлеевский И.П., Пак Э.В., Череватская Е.В., Швецов И.М. Два случая жизнеопасных проявлений аритмогенного эффекта новокаинамида. Вестн. аритмол. 2001; (24): 62–4.
6. Кардиология: клинические рекомендации. ВНОК. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007.
7. Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Учитель И.А. Кровотечения у больных с ишемической болезнью сердца при проведении терапии антиагрегантами. CardioСоматика. 2011; (3): 29–35.
8. Ардашев А.В. Постоянная электрокардиостимуляция и дефибрилляция в клинической практике. М.: Медпрактика-М., 2007.
9. Шубик Ю.В., Медведев М.М., Платонов П.Г., Яшин С.М. Показания к имплантации электрокардиостимуляторов и антиаритмических устройств. Вестн. аритмол. 2004; (38): 59–67.



Д.А. Капсултанова<sup>1</sup>, Г.Б. Ползик<sup>1</sup>, И.А. Алмаскызы<sup>1</sup>, А.Т. Кодасбаев<sup>2</sup>,  
З.С. Макашева<sup>2</sup>, Ж.А. Сембаева<sup>2</sup>, Б.Г. Тулегенова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

<sup>2</sup> Городской кардиологический центр, г. Алматы

## Опыт применения препарата Кардионат в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности

**Распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы среди населения чрезвычайно велика. Конечным этапом данных заболеваний является развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН). Основными причинами развития ХСН в 88% случаев является наличие артериальной гипертензии (АГ), в 59% – ишемической болезни сердца, комбинация данных заболеваний встречается у каждого второго пациента с ХСН [1].**

Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность клинически выраженной ХСН в странах Европы и США варьирует от 0,4 до 2,5%, в России и странах СНГ составляет около 5%, а годовая смертность данной категории пациентов около 12% [1–3]. При этом в 16,8% случаев от всех больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями основной причиной госпитализации в любой стационар служит декомпенсация ХСН [3, 4]. Около 40% пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, в течение первого года умирают, либо требуют повторной госпитализации [5].

Современные рекомендации для лечения пациентов с ХСН, несомненно, привели к существенному улучшению качества жизни пациентов и прогнозу, вместе с тем заболевание по-прежнему является прогностически неблагоприятным. Лечение ХСН длительное время рассматривалось с позиций лишь улучшения кардиогемодинамики. Традиционные лечебные препараты, влияющие на гемодинамические параметры, эффективны для лечения ХСН и профилактики ее декомпенсации, но фактически не защищают клетку миокарда от ишемических изменений.

Именно поэтому так актуально внедрение в медицинскую практику кардиопротекторов, которые успешно устраняют нарушения клеточного метаболизма, ионного гомеостаза и функций мембран кардиомиоцитов (КМЦ), предупреждая развитие необратимых процессов в миокарде. На сегодняшний день метаболическая терапия полноправно занимает ведущее место в схемах лечения сердечно-сосудистой патологии, войдя в международные рекомендации [4, 6, 7]. Кардиопротекторы, воздействуя на механизмы образования, транспорта и утилизации энергии, позволяют повысить эффективность работы миокарда и предотвратить развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности [8]. Одним из препаратов, обладающих выраженными цитопротекторными свойствами, является Кардионат® (мельдоний, фирма STADA).

Кардионат® – это синтетический аналог  $\gamma$ -бутиробетаина. Он ингибирует  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот. Вследствие

уменьшения концентрации карнитина происходит усиленный синтез  $\gamma$ -бутиробетаина, который обладает вазодилатирующими свойствами. В условиях ишемии препарат способствует восстановлению равновесия процессов, которые связаны с поставкой и потреблением кислорода в клетках, предупреждает нарушение транспортировки АТФ. Вследствие этого активируется гликолиз, проходящий без дополнительного потребления кислорода.

Целью нашего исследования было изучение клинической эффективности препарата Кардионат® в составе комбинированной терапии у пациентов с ХСН.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Городского кардиологического центра г. Алматы. Обследовано 60 больных в возрасте от 45 до 75 лет с ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA. Средний возраст больных составлял  $61 \pm 3,1$  года. Все больные были разделены на две группы (основную – 30 и контрольную – 30 человек соответственно). По возрасту, полу, длительности заболевания, а также по степени тяжести проявлений ХСН основная и контрольная группы были сопоставимы.

Всем пациентам для подтверждения ХСН проводилось определение уровня BNP; определение уровня тропонина I, для исключения острого инфаркта миокарда, а также лабораторные общеклинические и инструментальные методы исследования (электрокардиография, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости).

Диагноз ХСН также основывался на наличии клинических симптомов (одышка, отеки, гепатомегалия), а для определения тяжести клинических проявлений болезни применялась шкала оценки клинического состояния (ШОКС, модификация Мареева В.Ю., 2000) [7]. Согласно данной шкале, II ФК (4–6 баллов) соответствовали 7 (23,3%) пациентов основной и 5 (16,6%) пациентов контрольной группы; III ФК (7–9 баллов) – 15 (50%) пациентов основной и (53,3%) контрольной группы; IV ФК (9 баллов) – 8 (26,6%) основной и 9 (30%) контрольной группы соответственно (рис. 1).

Базисная терапия включала: бисопролол в дозе 5 мг/сут.; периндоприл 2,5 мг/сут., тораемид 5 мг/сут., аторвастатин 10 мг/сут., изосорбида динитрат 20 мг/сут., ацетилсалициловая кислота 50 мг/сут. Больным, вошедшим в основную группу, в базисную терапию включили Кардионат® (мельдоний, STADA) в дозе 500 мг/сут. в/венно в течение 10 дней с последующим переводом на капсулированный прием препарата в дозе 1 г/сутки.

Для определения эффективности терапии оценивалась динамика клинических симптомов ХСН, основных показателей гемодинамики (частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления), показателей уровня BNP, параметров эхокардиографии. Также было проведено сравнение ШОКС до и после лечения. Оценку состояния больных ос-

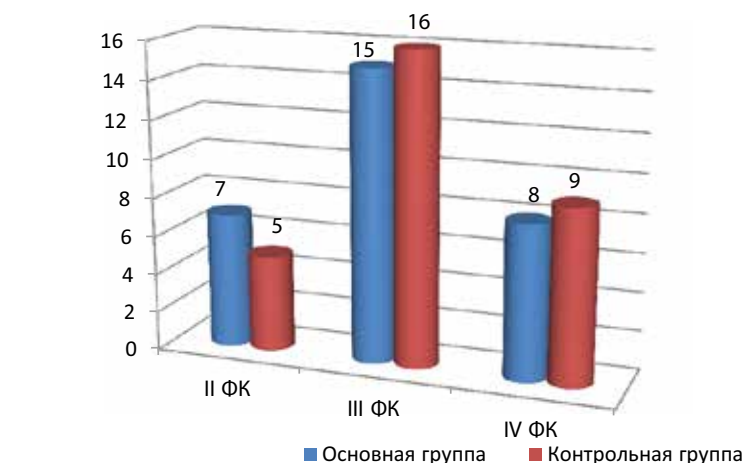


Рисунок 1. Распределение пациентов по функциональным классам согласно шкале ШОКС до лечения (абс. число)

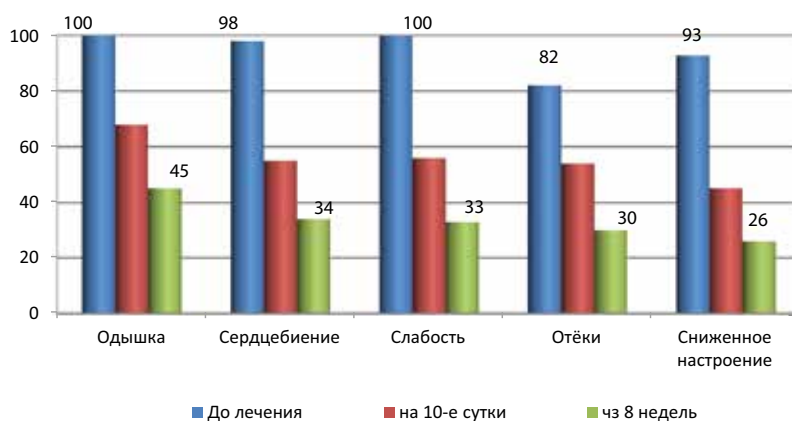


Рисунок 2. Динамика клинических симптомов ХСН в основной группе (%)

новной и контрольной групп проводили через 10 дней от начала терапии и через 8 недель после начала лечения Кардионатом®.

Критериями исключения из группы обследования являлись больные с острым или повторным инфарктом миокарда; острым нарушением мозгового кровообращения, сахарным диабетом в стадии декомпенсации и выраженной органической патологией других органов и систем.

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета статистических программ в Excell. Данные представлены в виде таблицы, включая среднее значение ряда (M), стандартную ошибку среднего (m). Оценку достоверности различий показателей проводили с использованием критерия Стьюдента, достоверным считали значение  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В обеих группах больные отметили улучшение общего самочувствия, повышение настроения, постепенное уменьшение одышки и отеков и, как следствие этого, повышение толерантности к физической нагрузке (рис. 2, 3). Однако клинический эффект в основной группе с Кардионатом® отмечался раньше на  $4,6 \pm 0,2$  сутки, чем в контрольной группе на  $7,2 \pm 0,5$  сутки.

Снижение функциональных классов ХСН в течение 8 недель лечения было достоверным в обеих группах: в основной группе отмечалось снижение на 32%, а в контрольной на 21% соответственно.

Необходимо отметить, что уже к 10 суткам в обеих группах уровень BNP снизился, причем в группе с Кардионатом® снижение уровня фермента было более значительным  $-403,55 \pm 91,05$  пг/мл



(в сравнении с показателем в первые сутки  $597,70 \pm 91,96$  пг/мл) (рис. 4). Снижение BNP к 8 неделе продолжалось, однако было недостоверным в сравнении с цифрами на 10-й день. В контрольной группе пациентов, где не проводилось лечение Кардионатом®, наблюдалось также снижение уровня BNP (с  $607,8 \pm 42,63$  пг/мл до  $535,6 \pm 39,79$  пг/мл), однако несколько меньше в сравнении с основной группой.

Анализ сравнительной оценки параметров гемодинамики показал изменение данных показателей в обеих группах. Так, в основной группе произошло уменьшение ЧСС со  $105 \pm 11,02$  в минуту в 1-е сутки до  $79 \pm 3,06$  в минуту через 8 недель и в контрольной со  $112 \pm 10,08$  до  $82 \pm 2,25$  соответственно.

При эхокардиографическом исследовании у всех пациентов отмечалось изменение параметров конечно-систолического и конечно-диастолического объемов, уменьшение ударного объема, снижение фракции выброса левого желудочка. Проведенная терапия сопровождалась увеличением фракции левого желудочка, отмечалось уменьшение полостных размеров левого желудочка и улучшение показателей диастолической и систолической функции левого желудочка. Однако эти показатели как в основной, так и в контрольной группе были недостоверны (табл. 1).

Необходимо отметить, что на фоне курсовой терапии Кардионатом® не было зарегистрировано ни одного побочного эффекта. Таким образом, положительное влияние препарата на сократительную функцию миокарда патогенетически обосновывает включение Кардионата®, обладающего кардиопротекторными и антиоксидантными свойствами, в комплексную терапию больных с хронической сердечной недостаточностью. ■

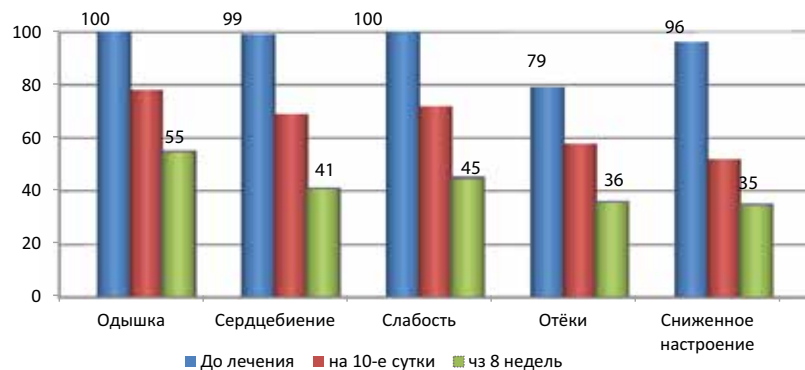


Рисунок 3. Динамика клинических симптомов ХСН в контрольной группе (%)

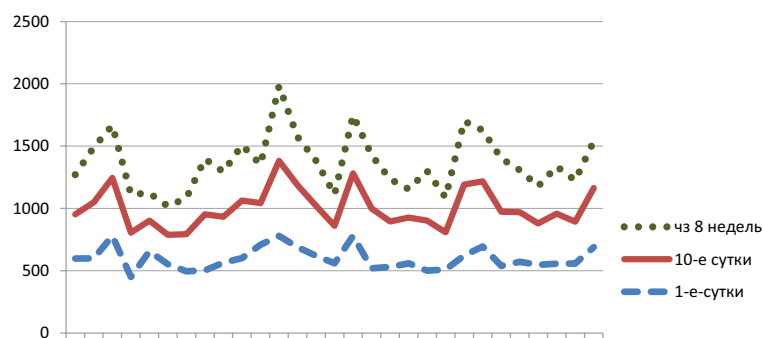


Рисунок 4. Динамика уровня BNP через 8 недель в основной группе (пг/мл)

Таблица 1. Динамика эхокардиографических параметров сердца у больных с ХСН ( $M \pm m$ )

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	исходно	через 8 недель	исходно	через 8 недель
ФВ, %	$41,9 \pm 3,7$	$48,9 \pm 2,4$	$42,4 \pm 3,3$	$46,1 \pm 5,5$
КДР ЛЖ, мм	$57,1 \pm 4,6$	$54,0 \pm 3,5,0$	$56,3 \pm 3,3$	$54,6 \pm 2,8$
КСР ЛЖ, мм	$39,3 \pm 4,7$	$37,5 \pm 3,2$	$38,9 \pm 4,02$	$36,9 \pm 2,1$

#### Список литературы

1. 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. – Vol. 29, N19. – P. 2388–2442.
2. The European health report 2009: health and health systems 2010//www.euro.who.int
3. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН (часть 2) // Сердечная недостаточность. 2006. №3. С. 3–7.
4. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013. №7. С. 379–472.
5. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24, N – P. 442–463.
6. Житникова Л.М. Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция – как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний // «РМЖ». – №4. – 2012. – С. 137.
7. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная Недостаточность 2010; 1: 3–63.
8. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary // JACC. 2013. Vol. 62. P. 1495–1539.

**С.Р. Гиляревский**

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ, г. Москва

## Соотношение фармакологических и клинических эффектов перорального антикоагулянта как критерий выбора оптимального препарата для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений

В статье рассматриваются современные подходы к усовершенствованию профилактики тромбоэмболических осложнений с помощью новых пероральных антикоагулянтов (НПАК). Подробно обсуждаются оптимальные режимы приема НПАК, а также связь таких режимов с эффективностью и безопасностью применения препаратов, относящихся к этому классу. Приводятся современные данные о преимуществах однократного приема НПАК.

### Необходимость усовершенствования антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий (ФП)

По данным анализа, опубликованного в начале 2014 г., распространенность ФП в целом в мире достигла очень высокого уровня: ФП диагностирована у 33,5 млн. человек (у 20,9 млн. мужчин и 12,6 млн. женщин) [1]. Стандартизованная с учетом возраста распространенность ФП в 2010 г. в популяции возросла по сравнению с таковой в 1990 г. как у мужчин (с 569,5 до 596,2 случая на 100 000 человек), так и у женщин (с 359,9 до 60,7 случая на 100 000 человек). Более того, в этот период отмечено увеличение почти в 2 раза смертности, связанной с ФП.

Очевидно, что данные о таких неблагоприятных тенденциях должны стать основанием для поиска новых подходов к улучшению профилактики неблагоприятных клинических исходов у больных с ФП.

Профилактика инсульта, связанного с ФП, остается одной из важных проблем здравоохранения всех стран мира. Инсульты, обусловленные ФП, развиваются часто и имеют тяжелые последствия (70–80% больных умирают или у них развивается инвалидность [2, 3]). В то же время большую часть таких неблагоприятных исходов можно предотвратить с помощью антикоагулянтной терапии, которая приводит к снижению риска развития инсульта и смерти на 64 и 25% соответственно [4]. Следует также учитывать, что на самом деле потребность в эффективной профилактике инсульта превышает установленную, поскольку ФП часто бывает пароксизмальной и может не иметь клинических проявлений, становясь фактором риска развития инсульта, который часто не выявляется [5, 6].

Прием варфарина эффективен для профилактики инсульта и эмболий в сосуды большого круга кровообращения у больных с ФП

[7, 8], но недостатки терапии варфарином ограничивают его применение в реальной клинической практике [9–11]. Недостаточно высокая степень соблюдения предписанного режима терапии представляет собой один из наиболее значимых недостатков применения варфарина. Для преодоления недостатков использования варфарина созданы новые пероральные антикоагулянты (НПАК), применение которых для профилактики тромбоэмболий у больных с ФП, по крайней мере, не менее эффективно, чем варфарина [12–15]. Тем не менее следует отметить, что обоснованность доказательной базы НПАК при ФП во многом определяется тем, что их эффекты сравнивались с эффектами варфарина, т.е. препарата, высокая эффективность применения которого по сравнению с плацебо для профилактики инсульта и эмболий в сосуды большого круга кровообращения была надежно доказана в ходе выполнения рандомизированных клинических ис-

следований (РКИ). Поскольку варфарин применяется 1 раз в сутки, перспективными представляются разработка и внедрение в клиническую практику в первую очередь НПАК, которые принимают 1 раз в день. Преимущества такой тактики будут подробно обсуждаться далее.

### **Оптимальные фармакологические характеристики как необходимое условие безопасности применения НПАК**

Фармакологические характеристики препаратов, которые обозначают как «новые пероральные антикоагулянты – НПАК», а также режим их дозирования играют большую роль в обеспечении эффективности и безопасности применения антикоагулянтов. К этому классу препаратов относят прямой ингибитор тромбина дабигатран и 3 наиболее изученных ингибитора Ха фактора – ривароксабан, аписабан и эдоксабан. Появляется все больше данных о том, что эти две группы антикоагулянтов настолько отличаются друг от друга по фармакологическим характеристикам и безопасности применения, что, вероятно, их целесообразно объединять в одну группу НПАК, а рассматривать отдельно прямые ингибиторы тромбина (или «-гатраны») и ингибиторы Ха фактора (или «-ксабаны»).

Действительно, недавно опубликованы данные, свидетельствующие о том, что безопасность приема прямого ингибитора тромбина дабигатрана может существенно повышаться при определении концентрации препарата в крови в период его применения [16]. Так, в ходе выполнения «закрытого» исследования, результаты которого не были опубликованы, свидетельствовали о том, что при определении концентрации дабигатрана в крови и подборе его дозы на основании данных об уровне препарата в крови риск развития кровотечения может быть снижен на 30–40% по сравнению с применением хорошо подобранной дозы варфарина.

Таким образом, теряется основное преимущество НПАК, т.е. отсутствие необходимости в наблюдении за лабораторными показателями.

Такое мнение подтверждается и результатами анализа данных об участниках исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) [17], которые свидетельствовали об очень высокой вариабельности концентрации дабигатрана в крови при его использовании у больных с ФП для профилактики инсульта и эмболий в сосуды большого круга кровообращения. Так, 10-й и 90-й процентиля концентрации дабигатрана в крови при использовании его по 110 мг 2 раза в сутки достигали 28,2 и 155 нг/мл соответственно, а при применении по 150 мг 2 раза в сутки – 39,8 и 215 нг/мл соответственно. Таким образом, отмечалась 5-кратная вариабельность концентрации препарата в крови. Функция почек была фактором, в наибольшей степени определяющим концентрацию дабигатрана в крови. У больных с умеренным снижением функции почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ – в диапазоне от 30 до 50 мл/мин.) минимальная концентрация дабигатрана в крови была в 2,29 раза выше, чем у больных без снижения функции почек (СКФ 80 мл/мин. и более). Более того, даже при небольшом снижении функции почек (СКФ от 50 до 80 мл/мин.) минимальная концентрация дабигатрана в крови была на 47% выше, чем при абсолютно нормальной функции почек (СКФ 80 мл/мин. и более). Концентрация дабигатрана в крови увеличивалась на 68% у больных в возрасте 75 лет и старше по сравнению с таковой у больных моложе 65 лет. По-видимому, указанные недостатки дабигатрана будут, по крайней мере, отчасти ограничивать его использование в реальной клинической практике. Такие данные не получены для ингибиторов Ха фактора.

**Преимущества приема антикоагулянта 1 раз в сутки. Очевидные преимущества приема антикоагулянта 1 раз в сутки: влияние на**

*степень соблюдения предписанного режима.* Теоретически применение любого препарата 2 раза в сутки или более ухудшает степень соблюдения больным предписанного режима терапии, но до последнего времени отсутствовали доказательства преимуществ приема 1 раз в сутки препарата для длительной профилактики осложнений с целью обеспечения более высокой степени соблюдения предписанного режима терапии именно у больных с ФП. Для получения таких доказательств было выполнено обсервационное исследование, которое основано на анализе информации о больных, включенных в базу данных PharMetrics Integrated Claims в период с января 2004 г. по 31 декабря 2009 г. В исследование включали больных, имевших медицинскую страховку, у которых был впервые диагностирован сахарный диабет или имелось указание на применение антигипертензивных препаратов, а также наличие в анамнезе хотя бы одного эпизода ФП в отсутствие клапанного порока сердца или перенесенной операции протезирования клапанов сердца [18]. Степень соблюдения предписанного режима терапии оценивали с помощью показателей, отражающих доступность препарата – MPR (medication possession ratio) и PDC (proportion of days covered). Высокую степень соблюдения предписанного режима определяли при значении хотя бы одного из показателей 0,8 и более (т.е. если препарат был доступен хотя бы в течение 80% продолжительности периода наблюдения). В целом в исследование были включены 8256 больных, которые принимали препарат 1 раз в сутки, и 2441 больной, который принимал препарат 2 раза в сутки. Средняя продолжительность периода терапии в группе приема 1 и 2 раза в сутки достигала 447 и 406 дней соответственно ( $p < 0,001$ ). На основании данных анализа MPR, при приеме препарата 1 и 2 раза в сутки высокая степень соблюдения предписанного режима терапии отмечалась у 75,3 и 70,4% больных соответственно ( $p < 0,001$ ). При ис-

пользовании показателя PDC через 12 мес. наблюдения высокая степень соблюдения предписанного режима терапии при приеме препарата 1 и 2 раза в сутки отмечалась у 56,5 и 49,6% соответственно ( $p < 0,001$ ). Стандартизованные с учетом многих факторов отношения шансов для высокой степени соблюдения предписанного режима приема антикоагулянта через 12 мес. наблюдения при приеме его 1 раз в сутки по сравнению с приемом 2 раза в сутки при использовании показателя MPR достигали 1,26 (при 95% доверительном интервале – ДИ – от 1,13 до 1,41), а показателя PDC – 1,23 (при 95% ДИ от 1,07 до 1,41). Таким образом, у больных с ФП неклапанной природы прием препарата для длительной профилактики осложнений 1 раз в сутки на 26% увеличивал вероятность высокой степени соблюдения предписанного режима терапии по сравнению с его применением 2 раза в сутки. Поскольку антикоагулянтные препараты, как и гипогликемические или антигипертензивные, принимаются постоянно, полученные в ходе этого исследования данные, по-видимому, позволяют считать оптимальным (с точки зрения соблюдения предписанного режима терапии) прием 1 раз в день и антикоагулянта.

Следует отметить, что больные с ФП в большинстве случаев предпочитают прием антикоагулянта 1 раз в сутки. Результаты опроса больных с ФП 18 лет и старше, который проводился во Франции, Германии, Италии, Испании и Соединенном Королевстве в ходе выполнения обсервационного исследования EUPS-AF (European Patient Survey in Atrial Fibrillation), свидетельствовали о том, что большинство больных (80,7%; диапазон от 74,3 до 85,7%) предпочитали принимать антикоагулянт 1 раз в сутки [19]. Среди причин, по которым больные отдавали предпочтение приему антикоагулянта 1 раз в сутки, 19,3% (диапазон от 13,7 до 22%) указали, что это облегчает выполнение рекомендаций врача

по применению лекарственной терапии, а 16,7% (диапазон от 13,2 до 22,4%) – что такой режим приема препарата соответствует их привычке принимать лекарства 1 раз в сутки.

*Влияние кратности приема антикоагулянта на риск развития кровотечения.* Следует, однако, отметить, что прием антикоагулянта 1 раз в сутки обеспечивает не только более высокую степень соблюдения предписанного режима терапии, но может сопровождаться менее высоким риском развития кровотечения. С точки зрения «здорового смысла» такое предположение выглядит не вполне логичным. Действительно, в течение длительного времени предполагалось, что риск развития кровотечения в первую очередь зависит от максимальной концентрации ( $C_{\text{макс}}$ ) антикоагулянта в крови.

Более того, результаты исследования, в ходе которого сравнивали эффективность и безопасность приема апиксабана 1 или 2 раза в сутки при использовании препарата в суточной дозе 5, 10 и 20 мг у больных с венозными тромбоэмболиями (ВТЭ), позволяли предположить обоснованность такой гипотезы [20]. Результаты логистического регрессионного анализа свидетельствовали о том, что минимальная концентрация ( $C_{\text{мин}}$ ) препарата в крови была более сильным прогностическим фактором развития ВТЭ, а площадь под кривой концентрация–время отражала риск развития кровотечения. На основании таких результатов исследователи пришли к выводу о благоприятных эффектах приема антикоагулянта 2 раза в сутки по сравнению с применением 1 раз в сутки, так как риск развития кровотечения был сходным при использовании обоих режимов дозирования, но при приеме 2 раза в сутки отмечалась тенденция к снижению риска развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель частоты развития тромбоза глубоких вен (как имеющих, так и не имеющих клинических

проявлений), а также несмертельной эмболии легочной артерии и общей смертности. Такие данные могли служить подтверждением гипотезы о том, что риск развития кровотечений в первую очередь определяется  $C_{\text{макс}}$  антикоагулянта в крови.

Однако практически одновременно были получены более убедительные данные, которые позволяют сомневаться в обоснованности предположения о том, именно  $C_{\text{макс}}$  антикоагулянта в крови в наибольшей степени определяет риск развития кровотечений. Так, в ходе выполнения клинических исследований II фазы по оценке безопасности применения четвертого НПАК эдоксабана по сравнению с приемом варфарина получены данные, которые позволяют по-новому взглянуть на преимущества приема антикоагулянта 1 раз в сутки.

В ходе выполнения такого исследования, как и предполагалось, риск развития кровотечений увеличивается с увеличением суточной дозы антикоагулянта, но, что оказалось неожиданным, риск развития кровотечения в не меньшей, а может быть большей степени зависел от режима дозирования препарата [15]. Так, при приеме эдоксабана по 30 и 60 мг 1 раз в сутки по сравнению с приемом варфарина отмечалась примерно одинаковая частота развития тяжелых и клинически значимых нетяжелых кровотечений, а применение эдоксабана по 30 мг 2 раза в сутки сопровождалось тенденцией к увеличению риска развития кровотечений по сравнению с использованием той же самой суточной дозы, но принимаемой по 60 мг 1 раз в сутки. Поскольку применение препарата по 30 мг 2 раза в сутки приводило к такой же его экспозиции (т.е. площади под кривой концентрация–время), данные об увеличении риска развития кровотечения при использовании эдоксабана по 30 мг 2 раза в сутки позволяют предположить, что вопреки «здоровому смыслу» более низкая минимальная концентра-

ция антикоагулянта в крови обуславливает снижение риска развития кровотечения при приеме препарата 1 раз в сутки.

Действительно, результаты анализа фармакокинетических показателей, полученных в ходе выполнения указанного ранее исследования по оценке безопасности применения эдоксабана у больных с ФП [15], подтверждают, что суммарная экспозиция эдоксабана (площадь под кривой концентрация–время) была сходной при приеме антикоагулянта по 30 мг 2 раза в сутки и при приеме по 60 мг 1 раз в сутки. Причем в группе приема эдоксабана по 60 мг 1 раз в сутки максимальная концентрация препарата в крови ( $C_{\text{макс.}}$ ) была выше, а минимальная концентрация ( $C_{\text{мин.}}$ ) ниже, чем в группе приема эдоксабана по 30 мг 2 раза в сутки. Результаты корреляционного анализа фармакокинетических показателей с учетом частоты развития кровотечений свидетельствовали о том, что  $C_{\text{макс.}}$  в наибольшей степени влияла на частоту развития кровотечения.

Следует отметить, что в ходе выполнения исследования ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) [21] прием эдоксабана по 60 мг 1 раз в сутки по сравнению с приемом варфарина сопровождался менее высокой частотой развития тяжелых кровотечений. Отношение риска для сравнения частоты развития тяжелых кровотечений в группе высокой дозы эдоксабана и группе варфарина достигало 0,80 при 95% ДИ от 0,71 до 0,91 ( $p < 0,001$ ).

Сходные данные получены в исследовании II фазы RUBY-1 по оценке эффектов применения ингибитора Ха фактора дарексабана у больных с острым коронарным синдромом [22]. В ходе выполнения этого исследования изучались различные режимы дозирования дарексабана при сочетанном применении с двухкомпонентной антиагрегантной терапией. Боль-

ные принимали дарексабан по 10, 30 или 60 мг/сут.; причем каждая доза применялась при приеме препарата 1 или 2 раза в сутки. Таким образом, больные принимали дарексабан по 10 мг 1 раз в сутки или по 5 мг 2 раза в сутки, по 30 мг 1 раз в сутки или по 15 мг 2 раза в сутки, а также по 60 мг 1 раз в сутки или по 30 мг 2 раза в сутки. Результаты исследования свидетельствовали о зависимом от дозы увеличении риска развития кровотечения в 2–4 раза. Однако помимо этого отмечалось отчетливое увеличение числа больных, у которых развились кровотечения во всех 3 группах приема дарексабана 2 раза в сутки по сравнению с группами приема препарата 1 раз в сутки, несмотря на то что различия между группами приема препарата 1 и 2 раза в сутки по частоте развития кровотечения не достигали уровня статистической значимости.

Следует отметить, что данные о снижении минимальной концентрации антикоагулянта в крови при приеме его 1 раз в сутки по сравнению с приемом 2 раза в сутки получены и для ривароксабана. При применении одинаковой суточной дозы ривароксабана прием препарата 1 раз в сутки по сравнению с приемом 2 раза в сутки, как и при использовании эдоксабана в обсуждавшемся ранее исследовании, сопровождался более высокой  $C_{\text{макс.}}$  и более низкой  $C_{\text{мин.}}$  [23]. В то же время  $C_{\text{мин.}}$  при приеме ривароксабана по 10 и 20 мг 1 раз в сутки была достаточной для подавления Ха фактора и, соответственно, подавления образования тромбина.

Следует также напомнить, что менее высокая частота развития тяжелых кровотечений при длительном приеме ривароксабана по 20 мг 1 раз в сутки (после начального применения по 15 мг 2 раза в сутки в течение первых 3 нед.) по сравнению с длительным приемом варфарина отмечалась в ходе выполнения исследования EINSTEIN – Pulmonary Embolism [24] по оценке эффективности и

безопасности применения ривароксабана в качестве начальной и поддерживающей антикоагулянтной терапии и стандартной терапии с использованием эноксапарина и варфарина для лечения больных с клиническими проявлениями эмболии легочной артерии. Тяжелые кровотечения в группе ривароксабана и группе стандартной терапии при средней продолжительности наблюдения 9 мес. развивались у 1,1 и 2,2% больных соответственно (отношение риска 0,49 при 95% ДИ от 0,31 до 0,79;  $p = 0,003$ ).

Таким образом, имеющиеся данные позволяют предположить, что прием ингибитора Ха фактора 1 раз в сутки может сопровождаться менее высоким риском развития кровотечений.

Какими механизмами можно объяснить такую закономерность? Предполагают, что более высокая безопасность приема ингибитора Ха фактора 1 раз в день по сравнению с приемом 2 раза в день обусловлена тем, что для поддержания гомеостаза требуется определенная минимальная пороговая активность Ха фактора. Если такое предположение верно, то вероятность развития кровотечения будет увеличиваться, если активность Ха фактора никогда не будет уменьшаться ниже этого порогового уровня [25], что не позволит сосудам восстановиться после «физиологических» микроповреждений [26]. Очевидно, что для проверки такой гипотезы необходимы дополнительные исследования, включая исследования на животных.

Следует, однако, отметить попытки проверить гипотезу о более высокой эффективности приема НПЭК 2 раза в сутки по сравнению с приемом 1 раз в сутки. Такая попытка предпринята с помощью выполнения мета-анализа крупных РКИ дабигатрана, ривароксабана, аписабана и эдоксабана III фазы [27]. Результаты не прямой оценки возможных эффектов (с помощью статистического метода, основанного на оценке ге-

терогенности) приема препаратов 2 раза в сутки и 1 раз в сутки позволяли предположить, что прием препарата 2 раза в сутки приводит к более выраженному снижению риска развития инсульта и эмболии в сосуды большого круга кровообращения по сравнению с его применением 1 раз в сутки. Очевидно, что анализ имеет ограничения, которые не позволяют с помощью его результатов не только подтвердить или опровергнуть указанную гипотезу, но и в принципе трактовать полученные в ходе его выполнения данные. Очевидно, что только прямые сравнения эффектов применения определенных антикоагулянтов 2 раза в сутки или 1 раз в сутки могут ответить на вопрос об их влиянии на частоту развития неблагоприятных клинических исходов. Кроме того, нельзя сравнивать эффекты препаратов, полученных в разных РКИ, так как в эти исследования были включены больные с разными характеристиками и прежде всего с разной оценкой по шкале CHADS<sub>2</sub>. В любом случае опубликование такого мета-анализа отражает интерес к установлению оптимальной кратности приема антикоагулянта.

Несмотря на возможность небольших различий между влиянием применения разных препаратов, относящихся к классу НПАК, по влиянию на частоту развития инсульта, ИМ, кровотечений и смертность [28], для ответа на вопрос о наличии реальных различий между клинической эффективностью и безопасностью их применения, а также о том, не становятся ли возможные различия просто отражением особенностей фармакологических свойств препаратов; применяемых доз; характеристик больных, включенных в исследования; качество наблюдения за эффективностью приема варфарина или других особенностей РКИ, необходимо выполнение прямых сравнительных исследований [29].

Тем не менее нельзя не отметить попытки некоторых недобросовестных авторов на основании информации, не относящейся к

применению НПАК, доказать более высокую безопасность приема НПАК 2 раза в сутки по сравнению с приемом 1 раз в сутки. Причем приводимая аргументация, без сомнения, ошибочна с точки зрения как формальной логики, так и законов клинической фармакологии. В частности, авторами выдвигается гипотеза о том, что последствия пропуска одной дозы НПАК при его приеме 1 раз в сутки сопоставимы с последствиями пропуска 3 доз в случае, если больной принимал антикоагулянт 2 раза в сутки [30].

Остановимся подробнее на широко распространяемой в настоящее время информации об оптимальных режимах дозирования антикоагулянта, которая, к сожалению, вводит врачей в заблуждение. Приводимые аргументы «основываются» на результатах опубликованного в 2007 г. исследования, в ходе которого получены данные о том, что последствия пропуска приема одной дозы антиретровирусного препарата лопанавира/ритонавира при применении 1 раз в сутки будут такими же, как при пропуске приема 3 доз препарата при его применении 2 раза в сутки [31]. При этом пропуск доз препаратов будет примерно в одно и то же время приводить к снижению концентрации антиретровирусного препарата до критического уровня, ниже которого препарат перестает оказывать свое специфическое действие.

На основании таких данных делается ошибочный вывод о том, что пропуск 3 доз НПАК аписабана (имеющего сходный с указанным противовирусным препаратом период полувыведения), применяемого 2 раза в сутки, будет безопаснее, чем пропуск одной дозы ривароксабана, применяемого 1 раз в сутки. Очевидно, что такое допущение с точки зрения клинического фармаколога представляется неприемлемым. Дело в том, что противосвертывающее действие любого НПАК, включая ингибитор Ха фактора ривароксабан и аписабан, зависит не от поддержания уровня препарата в крови

выше определенной критической минимальной концентрации (что характерно для противовирусных препаратов и антибиотиков), а от площади под кривой концентрация–время. Поэтому последствия пропуска 1 дозы НПАК не зависят от того, принимается этот препарат 1 или 2 раза в сутки. Если НПАК применяется 2 раза в сутки, то пропуск приема одной дозы будет приводить к уменьшению площади под кривой концентрация–время и опасному снижению противосвертывающего эффекта. Причем, обсуждая безопасность приема антикоагулянта 1 или 2 раза в сутки, следует отметить, что возможность приема НПАК 1 раз в сутки сопровождается в 2 раза меньшей вероятностью пропуска приема очередной дозы, а соответственно, может считаться более безопасным режимом дозирования антикоагулянта.

#### **Выбор дозы ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки для профилактики инсульта у больных с ФП**

Может возникнуть вопрос о том, почему для профилактики инсульта и эмболии в сосуды большого круга кровообращения была выбрана доза ривароксабана 20 мг, принимаемая 1 раз в сутки. Попробуем ответить на этот вопрос. Действительно, применение определенной дозы и режима приема препарата почти всегда влияет на его фармакокинетические и клинические характеристики. Учитывая, что время полувыведения ингибитора Ха фактора ривароксабана составляет от 5 до 13 ч., можно предположить, что прием препарата 2 раза в сутки будет наиболее приемлемым режимом дозирования препарата. Однако известно, что прием ривароксабана 2 раза в сутки рекомендуется только в двух клинических ситуациях: для начальной терапии у больных с ВТЭ (в течение первых 3 нед. по 15 мг 2 раза в сутки) и у больных с острым коронарным синдромом и синусовым ритмом (по 2,5 мг 2 раза в сутки). Во всех остальных случаях ривароксабан принимают 1 раз

в сутки, в частности для профилактики ВТЭ после ортопедических операций (по 10 мг 1 раз в сутки), для длительной вторичной профилактики ВТЭ (по 20 мг 1 раз в сутки), для длительной профилактики инсульта и эмболии в сосуды большого круга кровообращения у больных с ФП неклапанной природы (по 20 или 15 мг 1 раз в сутки).

Выбор дозы и режима приема основывался на оценке эффективности и безопасности применения нескольких доз ривароксабана в ходе выполнения исследований II фазы. Результаты этих исследований свидетельствовали об отсутствии явных преимуществ приема ривароксабана 2 раза в сутки в тех клинических ситуациях, для которых в последующем был рекомендован прием препарата 1 раз в сутки. В первую очередь такой режим дозирования был выбран на основании предположения о том, что прием антикоагулянта 1 раз в сутки будет сопровождаться более высокой степенью соблюдения предписанного режима терапии, а возможно, улучшением прогноза. Такие данные, а также данные, полученные в ходе изучения другого ингибитора Ха фактора и ранее при изучении действия низкомолекулярных гепаринов, свидетельствовали о том, что влияние применения таких антикоагулянтов 2 раза в сутки и 1 раз в сутки на частоту развития неблагоприятных клинических исходов нельзя надежно прогнозировать на основании фармакологических характеристик препарата, например, такой характеристики, как период полувыведения, которые были определены в ходе выполнения доклинических исследований или ранних исследований I фазы. Напротив, клинические эффекты разных режимов дозирования при использовании таких препаратов могут быть получены только на основании опыта, полученного в ходе выполнения клинических исследований II и III фазы.

Результаты раннего фармакологического исследования ривароксабана [32] и двух исследований

II фазы у больных с ВТЭ [33, 34] свидетельствовали о сопоставимой эффективности применения ривароксабана в суточных дозах от 20 до 60 мг, которая была сходной с эффективностью применения препаратов сравнения; причем эффективность приема ривароксабана не увеличивалась с увеличением его суточной дозы. Полученные данные позволяли предположить, что наименьшая применяемая у больных с ВТЭ суточная доза ривароксабана, при которой достигается плато эффекта, составляет 20 мг, как при назначении 1 раз в день (т.е. 20 мг 1 раз в сутки), так и 2 раза в день (т.е. по 10 мг 2 раза в сутки). Более того, применение ривароксабана по 20 мг 1 раз в сутки сопровождалось наименьшей частотой развития кровотечений. При этом результаты единственного исследования, в ходе которого оценивали эффективность и безопасность применения разных доз ривароксабана у больных с ВТЭ, свидетельствовали, что применение ривароксабана по 40 мг 1 раз в день сопровождалось такой же частотой развития тяжелых кровотечений, как и прием препарата по 20 мг 2 раза в сутки [35]. Следует отметить, что как  $C_{\text{макс}}$ , так и  $C_{\text{мин}}$  зависели от применяемой дозы ривароксабана. Однако при использовании одной и той же суточной дозы ривароксабана  $C_{\text{макс}}$  было устойчиво выше, а  $C_{\text{мин}}$  ниже при приеме препарата 1 раз в сутки по сравнению с применением 2 раза в сутки [23]. Причем минимальная концентрация ривароксабана в крови при приеме его по 10 и 20 мг/сут. была достаточной для подавления Ха фактора и образования тромбина. Позднее, в ходе выполнения анализа данных, полученных в исследовании II фазы, подтвердились такие характеристики препарата [35]: прием ривароксабана 1 раз в сутки не приводил к увеличению риска развития кровотечения и образования тромбов по сравнению с его приемом 2 раза в сутки. Именно на основании этих данных для исследований III фазы, включавших больных с ВТЭ, была

выбрана доза ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки с временным увеличением дозы до 15 мг 2 раза в сутки в течение первых 3 нед. лечения больных с ВТЭ. Это было сделано на основании предположения о том, что более высокая  $C_{\text{мин}}$  при приеме препарата 2 раза в сутки обеспечит более выраженное антикоагулянтное действие в острой фазе терапии. Результаты РКИ EINSTEIN-DVT [36] и EINSTEIN-PE [24] свидетельствовали о том, что у больных с ВТЭ, тромбозом глубоких вен и эмболией легочной артерии такой режим применения ривароксабана не менее эффективен, чем применение низкомолекулярных гепаринов/варфарина, при сходной безопасности, оцениваемой с помощью основного показателя безопасности частоты развития первого тяжелого или клинически значимого нетяжелого кровотечения. Более того, в ходе выполнения исследования EINSTEIN-PE [24] применение ривароксабана по сравнению со стандартной тактикой лечения сопровождалось статистически значимо менее высокой частотой развития тяжелых кровотечений (отношение риска 0,49 при 95% ДИ от 0,31 до 0,79;  $p=0,003$ ).

На основании результатов исследования II фазы по оценке эффективности и безопасности применения ривароксабана для профилактики и лечения больных с ВТЭ доза 20 мг 1 раз в сутки была выбрана и для использования в ходе выполнения исследования III ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) [13]. Таким образом, выбор суточной дозы в этой ситуации был основан на результатах исследований, включавших больных с ВТЭ, без выполнения исследований II фазы, которые бы включали больных с ФП. Более того, поскольку данные, полученные при моделировании, свидетельствовали о том, что при приеме ривароксабана по 15 мг 1 раз в сутки у больных с СКФ от 30 до 49 мл/мин.

достигнутая площадь под кривой концентрация–время и  $C_{\text{макс}}$  были сходны с таковыми при применении 20 мг 1 раз в сутки у больных с нормальной функцией почек, было принято решение о снижении дозы ривароксабана до 15 мг 1 раз в сутки у больных с умеренным снижением функции почек (рассчитанная СКФ в диапазоне от 30 до 49 мл/мин.).

### Практическая значимость безопасных режимов приема антикоагулянтов

*«Уязвимая» группа больных: роль безопасного режима терапии.* В последнее время особое внимание уделяют подходам к лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у так называемых уязвимых больных [37]. «Уязвимость» представляет собой сложный клинический синдром, наличие которого обуславливает повышенную чувствительность к стрессорным факторам, что приводит к различным нарушениям многих систем организма [38] и, по крайней мере, отчасти объясняет несоответствие биологического и хронологического возраста [39, 40]. Больные со сниженной функциональной способностью и менее высоким физиологическим резервом имеют более высокий риск нарушений гомеостаза под воздействием таких стрессорных факторов, как острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность или операция на сердце. К факторам, влияющим на «уязвимость», относят развивающееся с возрастом снижение мышечной массы, пониженное питание, менее высокий уровень физической активности, а также наличие сопутствующих заболеваний, как сердечно-сосудистых, так и других. «Уязвимость» связана с увеличением уровня маркеров воспаления в крови, включая интрелейкин-6, С-реактивный белок, а также снижением концентрации витамина D и тестостерона в крови [37].

Известно, что риск развития кровотечений при использовании

антагонистов витамина К в целом варьирует от 1 до 13% [41, 42] и существенно увеличивается в группе «уязвимых» больных пожилого и старческого возраста [41, 43, 44]. Следует отметить, что с увеличением возраста, и соответственно «уязвимости», у больных, применяющих антикоагулянты, существенно увеличивается риск развития как кровотечений, так и тромбоэмболических осложнений. Так, по данным обсервационного исследования [44], включавшего 4202 больных, у которых имелись показания к приему антикоагулянтов, частота развития тяжелого кровотечения постепенно возрастала с увеличением возраста с 1,5 случая на 100 человеко-лет у больных моложе 60 лет до 4,2 случая у больных старше 80 лет (отношение риска 2,7 при 95% ДИ от 1,7 до 4,4). Частота развития тяжелых тромбоэмболий увеличивалась пропорционально увеличению риска развития кровотечений с 1 случая на 100 человек-лет у больных моложе 60 лет до 2,4 случая на 100 человеко-лет у больных старше 80 лет (отношение риска 2,2 при 95% ДИ от 1,2 до 4,4). Таким образом, в группе «уязвимых» больных одновременно выше риск развития и кровотечений и тромбоэмболий. Очевидно, что это должно влиять на выбор антикоагулянта; причем предпочтение следует отдавать наиболее эффективному и безопасному режиму терапии.

Как влияет «уязвимость» на частоту применения пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике? Ответ на этот вопрос не столь однозначен. Так, в ходе выполнения небольшого обсервационного исследования (n=220) были получены данные о статистически значимом менее частом применении варфарина в группе «уязвимых» больных как в момент госпитализации (p=0,002), так и при выписке из стационара (p<0,001). Во время пребывания в стационаре доля «уязвимых» больных, у которых применяли варфарин, снизилась на 10,7%, в

то время как у других больных она увеличилась на 6,3%. В течение 6 мес. наблюдения в целом тяжелые или очень тяжелые кровотечения и инсульты, обусловленные эмболией из полостей сердца, развились у 20,8 и 9,7% больных соответственно; 19,2% больных умерли. По сравнению с больными без признаков «уязвимости» в группе «уязвимых» больных частота развития эмболического инсульта была в 3,5 раза выше (относительный риск – ОР 3,5 при 95% ДИ от 1,0 до 12,0; p<0,05). Кроме того, в группе «уязвимых» больных отмечалась тенденция к увеличению риска развития тяжелых кровотечений (ОР 1,5 при 95% ДИ от 0,7 до 3,0; p=0,29), а также более высокая смертность (ОР 2,8 при 95% ДИ от 1,2 до 6,5; p=0,01). Таким образом, результаты этого исследования позволяют предположить, что «уязвимые» больные имеют статистически значимо меньшую вероятность применения варфарина и у них чаще развиваются неблагоприятные исходы.

В то же время во многом противоположные результаты получены в ходе выполнения другого, обсервационного исследования, включавшего 118 больных с ФП. Эти результаты свидетельствовали о том, что «уязвимость» была единственным фактором, статистически значимо связанным с вероятностью применения антикоагулянтов (отношение шансов 0,43 при 95% ДИ от 0,19 до 0,96; p=0,04), т.е. «уязвимые» больные чаще принимали антикоагулянты [45].

Как бы там ни было, очевидно, что чем более выражена «уязвимость» больных с ФП, тем выше у них риск развития как тромбоэмболических осложнений, так и кровотечения, включая геморрагический инсульт. В связи с этим, чем старше больной и чем больше признаков «уязвимости», тем важнее безопасность приема препарата и режим дозирования, обеспечивающий максимальную степень соблюдения предписанного режима терапии.



Безопасность применения антикоагулянтов в группе «уязвимых» больных имеет большое значение. Следует напомнить, что результаты анализа применения прямого ингибитора тромбина дабигатрана в реальной клинической практике свидетельствовали об увеличении риска развития кровотечений, особенно в группе «уязвимых» больных пожилого возраста с нарушенной функций почек и больных, которые были переведены с приема варфарина на прием дабигатрана [46, 47]. В связи с этим следует отметить, что из всех антикоагулянтов, изучавшихся в крупных РКИ для оценки не меньшей эффективности по сравнению с приемом варфарина у больных с ФП, в исследовании ROCKET-AF было больше больных, характеристики которых могут отражать «уязвимость». Так, в исследовании ROCKET-AF доля больных в возрасте 75 лет или старше достигала 43%, а доля больных с СКФ менее 50 мл/мин. составляла 21%. Кроме того, в исследовании ROCKET-AF было больше всего больных, которые ранее принимали варфарин (более 60%), и больных, ранее перенесших инсульт, инфаркт миокарда или страдающих сахарным диабетом или сердечной недостаточностью. Напомним, что прием ривароксабана по 20 мг 1 раз в сутки по сравнению с варфарином был не менее эффективен для профилактики инсульта и эмболии в сосуды большого круга кровообращения (относительный риск 0,88 при 0,75 до 1,03;  $p=0,12$ ), а также не сопровождался увеличением риска развития тяжелых кровотечений (относительный риск 1,03 при 95% ДИ от 0,90 до 1,18;  $p=0,72$ ) [48].

Результаты анализа данных об участниках исследования ROCKET-AF пожилого возраста подтверждают эффективность и безопасность применения ривароксабана по сравнению с варфарином у больных в возрасте 75 лет и старше, т.е. в подгруппе, в которой априорно было больше «уязвимых» больных. Так, средняя оценка по шкале CHADS2 в под-

группе больных в возрасте 75 лет и старше и подгруппе больных моложе 75 лет составляла  $3,69 \pm 1,01$  и  $3,30 \pm 0,84$  балла соответственно ( $p < 0,0001$ ). Следует напомнить, что в исследование ROCKET-AF были включены 6229 больных в возрасте 75 лет и старше (44% от общего числа), у которых имелись ФП и 2 фактора риска развития инсульта или более. В ходе наблюдения, общий объем которого достигал 10 866 человеко-лет, у больных в возрасте 75 лет и старше по сравнению с больными моложе 75 лет были выше частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель (2,57 и 2,05% на 100 человеко-лет;  $p=0,0068$ ), а также частота развития тяжелых кровотечений (4,63 и 2,74% на 100 человеко-лет;  $p < 0,0001$ ). Однако частота развития инсульта и эмболии в сосуды большого круга кровообращения оставалась сходной при использовании ривароксабана и варфарина как в подгруппе больных в возрасте 75 лет и старше (при использовании ривароксабана и варфарина частота развития таких исходов достигала 2,29 и 2,85% на 100 человеко-лет; отношение риска 0,80 при 95% ДИ от 0,63 до 1,02), так и в подгруппе более молодых больных (при использовании ривароксабана и варфарина частота развития таких исходов составляла 2 и 2,1% на 100 человеко-лет; отношение риска 0,95 при 95% ДИ от 0,76 до 1,19;  $p=0,313$  для взаимодействия). Сходная частота тяжелых кровотечений отмечалась при использовании ривароксабана и варфарина как у больных в возрасте 75 лет и старше (4,86 и 4,40% на 100 человеко-лет при использовании ривароксабана и варфарина соответственно; отношение риска 1,11 при 95% ДИ от 0,92 до 1,34), так и у больных моложе 75 лет (2,69 и 2,79% на 100 человеко-лет; отношение риска 0,96 при 95% ДИ от 0,78 до 1,19;  $p=0,336$  для взаимодействия). Частота развития геморрагического инсульта была сходной в обеих группах и не отмечено статистически значимого

взаимодействия между возрастом и ответной реакцией на прием ривароксабана. Такие образом, результаты анализа свидетельствуют о том, что у больных в возрасте 75 лет и старше по сравнению с больными моложе 75 лет имеется более высокая частота развития инсульта и тяжелых кровотечений, но относительная эффективность и безопасность приема ривароксабана по сравнению с варфарином не различается в разных возрастных группах. Это позволяет считать ривароксабан антикоагулянтом первого ряда у больных пожилого возраста с ФП.

*Практические рекомендации по применению антикоагулянта 1 раз в сутки.* В целях обеспечения оптимальной эффективности приема ривароксабана 1 раз в сутки врачам рекомендуют придерживаться следующих определенных подходов [49]:

- для обеспечения высокой степени соблюдения предписанного режима терапии больным следует предоставлять полную информацию об их заболевании, особенно о высоком риске развития инсульта и других эмболий из полостей сердца при наличии ФП;
- следует советовать больным принимать ривароксабан по 20 мг (или 15 мг) с пищей ежедневно и в одно и то же время суток;
- в случае пропуска приема очередной дозы больным советуют немедленно принять ривароксабан, а на следующий день продолжить прием ривароксабана в соответствии с ранее полученными от врача рекомендациями.

### Заключение

Современная клиническая практика характеризуется увеличением частоты использования новых пероральных антикоагулянтов для профилактики инсульта и эмболии в сосуды большого круга кровообращения у больных с фибрилляцией предсердий. Накопле-

ние информации как о фармакологических характеристиках новых пероральных антикоагулянтов, так и их клинической эффективности, полученных в ходе выполнения крупных рандомизированных клинических исследований, дает возможность считать, что в целом использование ингибиторов Ха фактора позволяет в большей степени реализовать преимуще-

ства применения препаратов, относящихся к новым пероральным антикоагулянтам. В последнее время появились данные, позволяющие предполагать, что прием новых пероральных антикоагулянтов 1 раз в сутки имеет преимущества перед приемом 2 раза в сутки не только для обеспечения более высокой степени соблюдения предписанного режима терапии, но и обуслов-

ливает снижение риска развития кровотечений. Ривароксабан занимает особое место среди новых пероральных антикоагулянтов, включая ингибиторы Ха фактора, так как эффективность и безопасность его использования подтверждена у наиболее «уязвимых» больных, число которых в реальной клинической практике становится все больше. ■

### Список литературы

1. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129: 837–847.
2. Gladstone D.J., Bui E., Fang J. et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009; 40: 235–240.
3. Saposnik G., Gladstone D., Raptis R. et al. Atrial fibrillation in ischemic stroke: predicting response to thrombolysis and clinical outcomes. *Stroke* 2013; 44: 99–104.
4. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
5. Healey J.S., Connolly S.J., Gold M.R. et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012; 366: 120–129.
6. Camm A.J., Corbucci G., Padeletti L. Usefulness of continuous electrocardiographic monitoring for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012; 110: 270–276.
7. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449–1457.
8. Albers G.W., Sherman D.G., Gress D.R. et al. Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a review of prospective randomized trials. *Ann Neurol* 1991; 30: 511–518.
9. Majeed A., Moser K., Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994–1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart* 2001; 86: 284–288.
10. Fang M.C., Stafford R.S., Ruskin J.N., Singer D.E. National trends in antiarrhythmic and antithrombotic medication use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2004; 164: 55–60.
11. Dewilde S., Carey I.M., Emmas C. et al. Trends in the prevalence of diagnosed atrial fibrillation, its treatment with anticoagulation and predictors of such treatment in UK primary care. *Heart* 2006; 92: 1064–1070.
12. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
13. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
14. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
15. Weitz J.I., Connolly S.J., Patel I. et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010; 104: 633–641.
16. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ* 2014 Jul 23; 349:g4670.
17. Reilly P.A., Lehr T., Haertter S. et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 321–328.
18. Laliberté F., Nelson W.W., Lefebvre P. et al. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther* 2012; 29: 675–690.
19. Zamorano J.L., Greiner W., Sandberg A. et al. Patient preferences for chronic treatment for stroke prevention: results from the European Patient Survey in Atrial Fibrillation (EUPS-AF). Poster 1789 Annual Congress ESC, 25–29 August 2012, Munich, Germany.
20. Leil T.A., Feng Y., Zhang L. et al. Quantification of apixaban's therapeutic utility in prevention of venous thromboembolism: selection of phase III trial dose. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 375–382.
21. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–2104.
22. Steg P.G., Mehta S.R., Jukema J.W. et al. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral Factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011; 32: 2541–2554.
23. Mueck W., Eriksson B.I., Bauer K.A. et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor – in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 203–216.
24. Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–1297.
25. Salazar D.E., Mendell J., Kastrissios H. et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012; 107: 925–936.
26. Renda G., De Caterina R. The new oral anticoagulants in atrial fibrillation: once daily or twice daily? *Vascul Pharmacol* 2013; 59: 53–62.
27. Clemens A., Noack H., Brueckmann M., Lip G.Y. Twice- or once-daily dosing of novel oral anticoagulants for stroke prevention: a fixed-effects meta-analysis with predefined heterogeneity quality criteria. *PLoS One* 2014; 9:e99276.
28. Dogliotti A., Paolasso E., Giugliano R.P. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of large, randomized, controlled

trials vs warfarin. Clin Cardiol 2013; 36: 61–67.

29. Grip L.T., Ruff C.T., Giugliano R.P. New oral antithrombotic strategies: 2013 update on atrial fibrillation. Hot Topics Cardiol 2013; 31: 7–18.
30. Kubitzka D., Becka M., Voith B. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor. Clin Pharmacol Ther 2005; 78: 412–421.
31. Agnelli G., Gallus A., Goldhaber S.Z. et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (oral direct Factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis) study. Circulation 2007; 116: 180–187.

Полный список литературы находится в редакции

### The Ratio of the Pharmacological and Clinical Effects of Oral Anticoagulants as the Criterion of Choosing the Optimal Drug for Long-Term Prevention of Thromboembolic Complications

S.R. Gilyarevsky

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

The article discusses current approaches to improving the prevention of thromboembolic complications with the new oral anticoagulants (NOAK). Discusses in detail the optimal modes of reception NOAK, and the relationship of such regimes with efficacy and safety of drugs belonging to this class. The contemporary data on the benefits of a single reception NOAK.

**Key words:** new oral anticoagulants; rivaroxaban; apixaban; a single intake; atrial fibrillation; thromboembolic complications.

Впервые опубликовано в журнале «Кардиология», 12, 2014 г., стр. 8–16.

#### Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Торговое название: Ксарелто®

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

**Показания к применению:** профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилактика повторного ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии. **Способ применения и дозы.** Для приема внутрь. Ксарелто® 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды. **Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.** Рекомендуемая доза составляет 20 мг (1 таблетка) один раз в сутки, ежедневно. Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 50–30 мл/мин) рекомендуемая доза препарата составляет 15 мг один раз в сутки, ежедневно. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняются факторы риска инсульта и системной тромбоэмболии. **Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилактика повторного ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии.** Рекомендуемая первоначальная доза препарата составляет 15 мг два раза в день в течение первых 3 недель с последующим приемом Ксарелто® 20 мг один раз в день для длительной терапии и профилактики повторного ТГВ или тромбоэмболии легочной артерии. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняются факторы риска венозной тромбоэмболии.

**Побочные действия:** анемия, тахикардия, кровотечения в глаз, боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, желудочно-кишечное кровотечение, пикнодермия, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия, кровоизлияния после проведенных процедур, кровотодтек, повышение уровня трансаминаз, боли в конечностях, головокружение, головная боль, обморок, кровотечение из урогенитального тракта, носовое кровотечение, зуд, сыпь, экхимоз, гипотензия, гематома. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата; острое кровотечение с клинически выраженными проявлениями (например, внутричерепное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый период до 18 лет (безопасность и эффективность в данной возрастной группе не установлены).

**Лекарственные взаимодействия.** Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азольной группы или ингибиторами протеазы ВИЧ. После комбинированного назначения эноксапарина (однократной дозы 40 мг) и Ксарелто® (однократной дозы 10 мг) наблюдался аддитивный эффект в отношении активности антифактора Ха, не сопровождающийся дополнительными эффектами в отношении проб на свертываемость крови (протромбиновое время, АЧТВ). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана.

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

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

**Условия отпуска из аптек.** По рецепту

**Производитель.**

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

RU-SC-S-10119005-01.04.2012

RU-SC-S-10119006-01.04.2012

Регистрация № 2860 от 27.12.2012 г. до 07.04.2017 г.

L-SC-SM 2013-01-29.0171



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

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

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





**Б.С. Белов**, докт. мед. наук, Г.М. Тарасова, канд. мед. наук  
ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, г. Москва

## Инфекционный эндокардит в практике ревматолога: вопросы клинической картины и диагностики

В настоящее время проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) сохраняет свое значение для клиницистов разных специальностей, в том числе для ревматологов. Характерной чертой современного ИЭ является его полиэтиологичность, обусловленная широким спектром возбудителей. В статье подробно освещены клиническая картина болезни, а также данные лабораторных и инструментальных исследований. Представлены современные международные диагностические критерии ИЭ. Выраженный клинический полиморфизм, стертость симптоматики, моносиндромный дебют в виде масок – все это повышает значение дифференциальной диагностики ИЭ, особенно на ранних стадиях болезни. Излагаются основные подходы к разграничению ИЭ с вызывающими наибольшие дифференциально-диагностические проблемы заболеваниями.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – заболевание инфекционной природы с первичной локализацией возбудителя на клапанах сердца, пристеночном эндокарде, реже – на эндотелии аорты и крупных артерий, протекающее с возможной генерализацией септического процесса и развитием иммунопатологических проявлений.

В современных условиях проблема ИЭ сохраняет свою значимость для клиницистов разных специальностей, в том числе и ревматологов. Заболевание регистрируется во всех странах мира и в различных климатогеографических зонах. Заболеваемость, по данным разных авторов, составляет от 1,5 до 11,6 случая на 100 тыс. населения в год. Среди госпитализированных пациентов на долю ИЭ приходится 0,17–0,26%. Мужчины поражаются в 1,5–3 раза чаще женщин, а в возрастной популяции старше 60 лет это соотношение достигает 8:1. Средний возраст заболевших составляет 43–50 лет. В последнее время отмечается четкая тенденция к нарастанию частоты заболевания у лиц пожилого и старческого возраста. Это объясняется, с одной

стороны, «постарением» населения в развитых странах, а также в России. С другой стороны, в этой группе пациентов значительно чаще отмечаются факторы, предрасполагающие к развитию ИЭ (см. ниже).

### Классификация

В табл. 1 представлены категории ИЭ, выделяемые в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества (ESC) 2009 г. [1].

### Этиология

В доантибиотическую эру ведущие позиции в этиологии ИЭ занимали зеленящие стрептококки (*Streptococcus viridans*), на долю которых приходилось до 90% случаев заболевания. С начала 1970-х годов, наряду с широким внедрением в клиническую практику антибиотиков, нарастанием числа инвазивных диагностических и лечебных манипуляций, интенсивным развитием кардиохирургии и, с другой стороны, распространением потребления наркотиков, существенно повысилась этиологическая роль стафилококков и грамотрицательных микроорганизмов. Длительное

(в ряде случаев – необоснованное) лечение антибиотиками, глюкокортикоидами и цитостатиками, более широкое применение парентерального питания привели в последние годы к нарастанию частоты грибкового ИЭ. Развитие и усовершенствование микробиологических и серологических методов исследования позволили выявить целый ряд редких возбудителей ИЭ (риккетсии, хламидии, легионеллы, бруцеллы).

В настоящее время на долю стафилококков и стрептококков приходится около 80% случаев ИЭ с вариациями частот в зависимости от форм болезни (табл. 2, 3). В целом же современный ИЭ представляет собой полиэтиологичное заболевание, возникновение и развитие которого могут быть обусловлены возбудителями, составляющими чрезвычайно обширный перечень, пополняемый практически ежегодно.

### Клиническая картина

В настоящее время является общепризнанным выделение острого и подострого вариантов течения ИЭ.



Таблица 1. Классификация и дефиниции ИЭ

<b>ИЭ в зависимости от локализации инфекции, наличия или отсутствия внутрисердечного устройства (материала)</b>	
Левосторонний ИЭ нативного (собственного) клапана	
Левосторонний ИЭПК:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ранний ИЭПК (&lt;1 года после клапанной операции)</li> <li>■ поздний ИЭПК (&gt;1 года после клапанной операции)</li> </ul>	
Правосторонний ИЭ	
ИЭ, связанный с внутрисердечными устройствами (кардиостимулятор или кардиовертер-дефибриллятор)	
<b>ИЭ в зависимости от формы приобретения</b>	
ИЭ, связанный с оказанием медицинской помощи:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ нозокомиальный (внутрибольничный, госпитальный): появление первых симптомов ИЭ более чем через 48 ч. от момента госпитализации</li> <li>■ ненозокомиальный (негоспитальный): появление первых симптомов ИЭ в течение менее чем 48 ч. от момента госпитализации у пациента, получавшего следующую медицинскую помощь: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. сестринский уход на дому, внутривенное введение препаратов (включая химиотерапию), гемодиализ – в течение 30 дней до появления первых симптомов ИЭ; или</li> <li>2. экстренная госпитализация за 90 дней до первых проявлений ИЭ; или</li> <li>3. проживание в домах престарелых или длительное нахождение в хосписах хронически больных</li> </ol> </li> </ul>	
Внебольничный ИЭ: появление первых симптомов болезни в течение не более 48 ч. от момента госпитализации у больного, не удовлетворяющего критериям инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи	
ИЭ, связанный с внутривенным введением лекарственных препаратов (наркоманы):	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ИЭ у активного внутривенного наркомана без других источников инфицирования</li> </ul>	
<b>Активный ИЭ</b>	
ИЭ с персистирующей лихорадкой и позитивной культурой крови; или	
Морфологические признаки активного воспаления, обнаруженные при операции; или	
Пациент, все еще получающий антибактериальную терапию; или	
Гистопатологические доказательства активного ИЭ	
<b>Повторный ИЭ</b>	
Рецидив: повторные эпизоды ИЭ, вызванные теми же микроорганизмами менее чем через 6 мес. после первичного инфицирования	
Повторное инфицирование: инфицирование другими возбудителями или повторные эпизоды ИЭ, вызванные теми же бактериями более чем через 6 мес. после первичного инфицирования	

**Примечание.** ИЭПК – ИЭ протезированного клапана.

Таблица 2. Частота основных возбудителей у различных категорий больных ИЭ нативных (собственных) клапанов [2]

Патогены	Частота, %			
	внебольничный ИЭ	ИЭ, связанный с медпомощью		ИЭ наркоманов
		нозокомиальный	ненозокомиальный	
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	47	42	81
Коагулазо-негативные стафилококки	6	15	25	3
Зеленящие стрептококки	28	11	6	10
<i>Str. bovis</i>	18	3	8	1
Энтерококки	9	14	42	5
Пиогенные стрептококки	8	0	0	4
Прочие	6	14	0	3
Микроб не идентифицирован	5	4,5	0	0
Не выделено	11	9	6	5

Острый ИЭ чаще вызывается высоковирулентной микрофлорой, возникает преимущественно на неизмененных клапанах, протекает с ярко выраженной клинической картиной сепсиса, быстрым (иногда – в течение нескольких дней) формированием деструкции и перфорации клапанных створок, мно-

жественными тромбоэмболиями, прогрессирующей сердечной недостаточностью и, при отсутствии экстренного кардиохирургического лечения, часто заканчивается летальным исходом.

При подостром ИЭ клиническая картина разворачивается постепенно, в течение 2–6 нед., и

отличается разнообразием и варьирующей степенью выраженности симптомов, что весьма часто (до 50% случаев) влечет за собой задержку с диагнозом. Данная форма, как правило, развивается у больных с предшествовавшей сердечной патологией и, при своевременном начатом и адекватном

Таблица 3. Частота основных возбудителей у различных категорий больных ИЭ, связанным с внутрисердечными устройствами (ИЭВУ), ИЭПК и в целом [2]

Патогены	Частота, %				
	ИЭВУ	ИЭПК			в целом
		ранний (<2 мес.)	среднесрочный (2–12 мес.)	поздний (>12 мес.)	
<i>St. aureus</i>	23	0	7	25	26
Коагулазо-негативные стафилококки	54	17	27	9	10
Зеленящие стрептококки	0	2	7	11	18
<i>Str. bovis</i>	4	2	7	9	13
Энтерококки	0	20	7	20	10
Пиогенные стрептококки	0	0	0	3	5
Прочие	16	0	33	12	8
Микроб не идентифицирован	0	40	13	8	5
Не выделено	8	40	13	12	9

лечении, характеризуется более благоприятным прогнозом.

Необходимо отметить, что современная клинико-патогенетическая концепция ИЭ, признаваемая абсолютным большинством авторов, предусматривает только однонаправленность развития патологических процессов в сторону их усугубления (при отсутствии лечения) без какой-либо хронизации и, тем более, самокупирования. Следовательно, применение термина «хроническое течение ИЭ», фигурировавшего в ранних работах, в настоящее время является необоснованным.

Клиническая симптоматика болезни развивается, как правило, спустя 2 нед. с момента возникновения бактериемии. Одним из частых и наиболее ранних симптомов заболевания является лихорадка (в большинстве случаев неправильного типа), сопровождающаяся ознобом различной выраженности. В то же время температура тела может быть субфебрильной (и даже нормальной) у пожилых и истощенных пациентов, при застойной недостаточности кровообращения, печеночной и/или почечной недостаточности. Характерны значительная потливость, быстрая утомляемость, прогрессирующая слабость, анорексия, быстрая потеря массы тела (до 10–15 кг).

При сборе анамнеза следует обращать особое внимание на наличие у данного больного тех или иных факторов, предрасполагающих к развитию ИЭ (табл. 4).

Таблица 4. Факторы риска развития ИЭ

Кардиогенные факторы	Факторы, способствующие возникновению бактериемии	Состояния, сопровождающиеся снижением иммунитета
Клапанные протезы Перенесенный ИЭ Врожденные и приобретенные пороки сердца Гипертрофическая кардиомиопатия (обструктивная) Пролапс митрального клапана	Медицинские манипуляции (стоматологические, хирургические, урогинекологические, гастроэнтерологические и др.) Центральные венозные катетеры Внутривенное употребление наркотиков Очаговая инфекция Травмы, ранения	Сахарный диабет Наркомания, токсикомания (в том числе алкоголизм) ВИЧ-инфекция Онкопатология Лечение иммунодепрессантами Дистрофии, переохлаждения Пожилкой возраст

«Периферические» симптомы заболевания, описываемые при классической клинической картине, в настоящее время встречаются значительно реже, в основном при длительном и тяжелом течении болезни у пожилых пациентов. Однако геморрагические высыпания на коже, слизистых оболочках и переходной складке конъюнктивы (симптом Лукина), узелковые плотные болезненные гиперемированные образования в подкожной клетчатке пальцев кистей или на тенаре ладоней (узелки Ослера), мелкие эритематозные высыпания на ладонях и подошвах (повреждения Джэйнуэя), а также овальные с бледным центром геморрагические высыпания на глазном дне (пятна Рота), несмотря на их низкую встречаемость (от 5 до 25%), по-прежнему сохраняют свою диагностическую значимость.

Симптомы поражения опорно-двигательного аппарата встречаются примерно в 60% случаев, нередко являясь начальными признаками, а иногда и опережая на несколько месяцев обычную картину болезни. Характерны распространенные миалгии и артралгии (реже – моно- или олигоартрит) с преимущественным поражением плечевых, коленных и (иногда) мелких суставов кистей и стоп. Примерно в 15–20% случаев встречаются миозиты, тендиниты и энтезопатии. Возможно развитие септических артритов различной локализации. Возникновение интенсивных болей в нижнем отделе спины может быть обусловлено развитием метастатического бактериального дисцита или позвонкового остеомиелита.

Ведущий клинический синдром заболевания – эндокардит с быстрым (в течение примерно 3 нед.) формированием клапанной



регургитации, преимущественно – аортальной. В последнее время наблюдается учащение локализации процесса на митральном, трикуспидальном клапанах и клапанах легочной артерии. В случаях изолированного поражения трикуспидального клапана (правосторонний ИЭ наркоманов или нозокомиальный ИЭ при инфицировании постоянных венозных катетеров) в дебюте заболевания на первый план выступает клиническая картина двусторонней (нередко абсцедирующей) пневмонии, плохо поддающейся лечению. Нередко развивается миокардит, сопровождающийся дилатацией полостей сердца, глухостью тонов и прогрессированием недостаточности кровообращения. Примерно у 10% больных встречается эфемерный фибринозный перикардит. В отдельных случаях при прорыве миокардиального абсцесса возможен гнойный перикардит.

Поражение почек протекает по типу очагового или диффузного гломерулонефрита. У части больных возникают тромбоэмболические инфаркты. В 10–30% случаев развивается почечная недостаточность различной степени выраженности, в 3% (при длительном течении болезни) – амилоидоз.

Нередко отмечается увеличение печени. Более чем у половины больных наблюдается спленомегалия, ее степень обычно коррелирует с длительностью болезни. Однако раннее установление диагноза и назначение соответствующего лечения ведут к снижению частоты развития данного симптома, в достаточной степени характерного для ИЭ.

Поражение центральной или периферической нервной системы встречается у 20–40% больных и является ведущим синдромом в клинической картине заболевания в 15% случаев. Неврологическая патология отличается достаточным разнообразием. Наиболее характерно развитие ишемического инсульта, обусловленного тромбоэмболией в русле средней мозговой артерии (90% случаев). Данный

синдром может развиваться на всех стадиях болезни (в том числе во время лечения и после его окончания), однако наиболее часто он встречается в течение первых 2 нед. от начала антибактериальной терапии. Примечательно, что в 30–40% случаев ишемический инсульт протекает клинически асимптомно и диагностируется только с помощью инструментальных методов визуализации. У 2–10% больных наблюдается геморрагический инсульт, обусловленный разрывом микотических аневризм мозговых сосудов. В отдельных случаях развивается гнойный менингит или эмболические абсцессы мозга. У пожилых пациентов возможно появление симптомов токсической энцефалопатии разной степени выраженности вплоть до развития галлюцинаций и делирия [4]. Следует иметь в виду, что развитие неврологических осложнений возможно даже в поздние сроки антибактериальной терапии.

Тромбоэмболические осложнения, оказывающие значимое влияние на течение и прогноз заболевания, встречаются в 25–50% случаев. Преимущественная локализация тромбоэмболий – головной мозг, легкие, селезенка, реже – периферические артерии, почки, коронарные артерии и т.д. В литературе последних лет активно обсуждаются вопросы взаимосвязи развития тромбоэмболических феноменов с различными параметрами болезни (этиология и локализация ИЭ, размеры вегетаций и т.д.), однако на сегодняшний день единого мнения по этому вопросу нет.

Основные изменения лабораторных показателей: анемия, сдвиг лейкоцитарной формулы влево при нормальном (чаще) или уменьшенном количестве лейкоцитов, тромбоцитопения, резко повышенная СОЭ, гипопротеинемия, гипергаммаглобулинемия, появление С-реактивного белка, положительный ревматоидный фактор, высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов, антинуклеарный фактор в низких титрах, протеинурия, гематурия.

По данным мета-анализа, значимость прокальцитонинового теста для рутинного применения в диагностике ИЭ на сегодняшний день остается сомнительной из-за низкой чувствительности (61%) и специфичности (73%) [5]. Однако выполнение данного теста может быть полезным при проведении дифференциальной диагностики ИЭ и ревматических заболеваний.

Большое значение для диагностики и выбора лечения имеют данные исследования крови на гемокультуру с последующим определением чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. При соблюдении соответствующих правил взятия проб крови и применении современных методов микробиологического исследования частота выделения возбудителя, по данным зарубежных авторов (см. выше), составляет около 90%. В условиях российских клиник данный показатель, к большому сожалению, значительно ниже. Основными причинами получения отрицательных результатов посевов крови или неправильной их интерпретации могут быть: предшествовавшая антибиотикотерапия, несоблюдение правил взятия образцов крови и их транспортировки, недостаточно качественная техника микробиологического исследования, особенности возбудителя.

Назначение антимикробных препаратов больным с предполагаемым ИЭ до момента взятия крови для исследования на гемокультуру снижает частоту выделения возбудителей до 35–40%. При краткосрочной или неадекватной первичной антибактериальной терапии гемокультура может стать положительной спустя несколько дней после отмены антибиотиков (если позволяет состояние больного). В случаях предшествовавшего длительного лечения бактерицидными антибиотиками в высоких дозах негативная гемокультура сохраняется в течение нескольких недель.

Взятие крови для исследования на гемокультуру производится посредством пункции перифериче-

ских вен с соблюдением правил асептики и антисептики во избежание контаминации проб (взятие крови из сосудистых катетеров нецелесообразно). Посев выполняются одновременно в два флакона с аэробными и анаэробными условиями из расчета 10 мл крови на 50 мл среды, при отсутствии иных рекомендаций фирмы-изготовителя. Взятые образцы необходимо немедленно доставить в лабораторию либо поместить для кратковременного хранения в термостат при температуре 37°C. Немаловажное значение придается своевременному информированию персонала микробиологической лаборатории о предполагаемом диагнозе ИЭ.

Следует отметить, что при нелеченом ИЭ бактериемия имеет место практически всегда, поэтому выбор определенного времени для забора крови (повышение температуры тела больного) не имеет под собой достаточных оснований. Также не отмечено существенных различий по частоте выделения возбудителя из артериальной или венозной крови.

При наличии у больного остро протекающего ИЭ (выраженные явления интоксикации, быстро прогрессирующая клапанная регургитация, нарастание застойной недостаточности кровообращения) следует выполнить трехкратный посев крови, взятой из разных вен, с интервалом 0,5–1 ч., а затем начинать эмпирическую антибиотикотерапию. В случаях подострого ИЭ, когда состояние больного позволяет отложить антибактериальную терапию, производят трехкратный посев крови в течение 24 ч. Если после 48–72-часовой инкубации рост микрофлоры в пробах крови отсутствует, следует выполнить повторные 2–3-кратные посева. При дальнейшем отсутствии бактериального роста целесообразна консультация клинического микробиолога с целью выбора оптимальной методики исследования (длительное культивирование, применение обогащенных питательных сред и т.д.), а также выполнение специфических серологических реакций. Последнее нередко

дает ценную информацию для диагностики ИЭ, вызванного хламидиями, риккетсиями, бруцеллами.

Из инструментальных методов исследования наиболее информативной является эхокардиография (ЭхоКГ), позволяющая выявить вегетации на клапанах и хордах, перфорации или разрывы створок клапанов, разрывы хорд, миокардиальные абсцессы, а также оценить степень и динамику клапанной регургитации. Разрешающая диагностическая способность трансэзокардиальной доплерографической ЭхоКГ составляет 80%. Применение полипроекционной чреспищеводной ЭхоКГ повышает чувствительность данного метода для диагностики ИЭ до 90–94%, позволяя распознавать вегетации размером 1–1,5 мм, с большей степенью достоверности диагностировать абсцессы миокарда и поражение клапанных протезов.

Следует отметить, что при развернутой клинической картине болезни и соответствующих данных лабораторных исследований отсутствие достоверных эхокардиографических признаков ИЭ (особенно у больных с приобретенными пороками сердца и клапанными протезами) не является поводом для исключения данного диагноза. В подобных ситуациях целесообразно повторное эхокардиографическое исследование через 7–10 дней.

В ряде клинических ситуаций (разграничение вегетаций и тромбов, пролабирование клапанной створки, наличие сердечной опухоли – миксомы или эластомы, миксоматозные изменения и т.д.) могут быть полезными инновационные методики визуализации, включающие срезную компьютерную томографию, позитронно-эмиссионную томографию и магнитно-резонансную томографию. Однако указанные методы должны лишь дополнять ЭхоКГ, но не заменять ее [6].

#### **Особенности течения инфекционного эндокардита у отдельных категорий больных**

В течение последних 20 лет наблюдается некоторое уменьшение

значимости таких факторов риска **грибкового ИЭ**, как наличие клапанных протезов, ревматических пороков сердца и длительное применение антибиотиков. Данное обстоятельство, по всей вероятности, может быть объяснено улучшением качества кардиохирургической техники, жестким подходом к выбору клапанных протезов и контролю качества их стерилизации, определенным снижением частоты ревматических пороков сердца в развитых странах, более разумной политикой применения антибиотиков у стационарных больных. В то же время отмечается явное увеличение удельного веса такого фактора, как длительно стоящие катетеры центральных вен, по причине нарастающей распространенности парентерального питания. Все большую роль в развитии грибкового ИЭ играют иммуносупрессивные состояния, обусловленные как фоновым заболеванием (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, солидные опухоли, трансплантация органов), так и необходимостью применения глюкокортикоидов и цитостатических препаратов (азатиоприн, циклофосфамид). Аортальный клапан сердца поражается в 44% случаев, митральный – в 26%, трикуспидальный – в 7%. Однако у реципиентов клапанных протезов соотношение частоты поражения аортального и митрального клапанов составляет 4,3:1. У 18% больных процесс развивается на пристеночном эндокарде (муральный эндокардит), что создает дополнительные трудности в диагностике. Характерны крупные вегетации, достигающие в диаметре 2 см и более. Перивальвулярное распространение инфекции с формированием абсцессов миокарда наблюдается более чем у 60% больных, особенно при аспергиллезном ИЭ. Частота развития эмболий (преимущественно в сосуды головного мозга и почек) превышает 70%. По данным американских авторов, эмболические феномены различной локализации были первым клиническим проявлением грибкового ИЭ у 47% больных [6]. В подобных





ситуациях требуется немедленное хирургическое вмешательство, при отсутствии которого летальный исход наступает в 100% случаев.

В последние годы большое внимание исследователей привлекает проблема **ИЭ у больных наркоманией**, вводящих наркотики внутривенно. Частота ИЭ у этой категории лиц в 4 раза превышает таковую среди больных с ревматическими пороками сердца и в 30 раз выше, чем в общей популяции [7]. Данная форма имеет ряд клинических особенностей. В подавляющем большинстве случаев поражается трикуспидальный клапан (правосторонний ИЭ). Как упоминалось выше, болезнь нередко начинается с двусторонней (в ряде случаев абсцедирующей) пневмонии. На фоне проводимой терапии кратковременное улучшение сменяется новыми вспышками септического процесса, что объясняется повторными микротромбозами с пораженного трехстворчатого клапана. Аускультативная симптоматика трикуспидального клапанного порока вырисовывается позднее. Более того, даже при частичном разрушении трикуспидального клапана возникающая регургитация потока крови относительно невелика и легко переносима больными за счет включения компенсаторных механизмов и малого объема крови, возвращающегося в правое предсердие.

Правосторонний ИЭ у больных наркоманией, по данным зарубежных авторов, протекает относительно благоприятно и в большинстве случаев успешно поддается антибактериальной терапии [8]. При поражении левых отделов сердца у данной категории пациентов чаще вовлекается в процесс аортальный клапан (>80%), «периферические» симптомы отмечаются в 25% случаев, остеомиелит и септический артрит – в 20%, эмболии крупных артерий – в 25%, застойная сердечная недостаточность – в 50%. Показатели смертности при левостороннем ИЭ у больных наркоманией на порядок превышают таковые при поражении правых отделов сердца

(29,4 и 2,9% соответственно) [9].

Как уже упоминалось, прослеживается четкая тенденция к нарастанию частоты **ИЭ у лиц пожилого и старческого возраста**. В данной возрастной группе преобладают такие предрасполагающие к развитию ИЭ факторы, как сахарный диабет, инфицированные кожные язвы, медицинские манипуляции на мочевыводящих путях и толстой кишке, длительно стоящие катетеры центральных вен, пороки сердца дегенеративного генеза, клапанные протезы и др. [10]. В 23% случаев ИЭ у пожилых имеет нозокомиальный (госпитальный) генез. Значительно чаще фигурируют в качестве этиологических факторов энтерококки и *Str. bovis*. Выделяют ряд клинических ситуаций, при которых у лиц пожилого возраста следует заподозрить наличие ИЭ: лихорадка с необъяснимой сердечной или почечной недостаточностью; лихорадка с цереброваскулярными расстройствами или болью в спине; анемия неясного генеза и потеря массы тела; вновь появившийся шум над областью сердца; госпитальная инфекция с лихорадкой у больных с внутривенными катетерами; гипотензия; спутанность сознания. Однако температура тела у этих больных может быть субфебрильной (и даже нормальной). Одним из косвенных симптомов, свидетельствующих о развивающемся ИЭ, является прогрессирующая застойная недостаточность кровообращения. Учитывая высокую частоту фоновой патологии сердечных клапанов, аускультативная диагностика ИЭ у пожилых больных нередко затруднена. По этой же причине крайне низка информативность трансторакальной ЭхоКГ (45% положительных результатов). В то же время применение чреспищеводного датчика позволяет повысить чувствительность метода до 90–93%.

### Диагностика

В современной мировой клинической практике для диагностики ИЭ применяют критерии, разработанные научно-исследовательской

группой Duke Endocarditis Service из Даремского университета (США) [11]. Данная система критериев предусматривает диагностические градации определенного, возможного и отвергнутого ИЭ (табл. 5).

Определенный диагноз ИЭ правомерен при наличии либо одного из двух патологических критериев, выявляемых при исследовании операционного или аутопсийного материала, либо определенной совокупности клинических критериев. Последние в соответствии с их диагностической значимостью подразделяются на большие и малые, аналогично критериям Джонса для диагноза острой ревматической лихорадки (ОРЛ).

Диагноз возможного ИЭ ставится в тех случаях, когда имеющаяся клиническая картина и данные дополнительных исследований в целом соответствуют данному заболеванию, не подпадая под категорию отвергнутого ИЭ, но в то же время не набирается достаточного числа критериев для определенного ИЭ. В подобных ситуациях окончательное решение вопроса о наличии ИЭ и целесообразности проведения эмпирической антибактериальной терапии принимает лечащий врач.

Диагноз ИЭ считается отвергнутым при наличии у больного какого-либо иного заболевания, имеющего сходную с ИЭ клиническую картину (например, онкопатология), или при полном регрессировании симптомов болезни при краткосрочной (4 дня и менее) антибиотикотерапии.

Данные критерии весьма совершенны в смысле специфичности (до 95%), более чувствительны по сравнению с ранее предлагавшимися схемами и общеприняты в настоящее время. Вместе с тем хотелось бы отметить, что сложный и многогранный процесс диагностики ИЭ, как и любого другого заболевания, невозможно уложить в рамки какой-либо схемы. Любая система критериев требует достаточно высокой врачебной квалификации и правильной ин-

Таблица 5. Диагностические критерии ИЭ [11]

Определенный ИЭ	Клинические критерии
<p><b>Патологические критерии:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ микроорганизмы, выделенные из вегетаций, эмболов или миокардиальных абсцессов, или</li> <li>■ патоморфологические изменения – вегетации или абсцессы миокарда, подтвержденные гистологически</li> </ul> <p><b>Клинические критерии:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ два больших критерия, или</li> <li>■ один большой и три малых критерия, или</li> <li>■ пять малых критериев</li> </ul> <p><b>Возможный ИЭ</b> Один большой и один малый критерий или три малых критерия</p> <p><b>Отвергнутый ИЭ</b> Точный альтернативный диагноз Регрессирование симптомов болезни при антибиотикотерапии до 4 дней Отсутствие патоморфологических признаков ИЭ в операционном или аутопсийном материале при антибиотикотерапии до 4 дней Недостаточно критериев для возможного ИЭ</p>	<p><b>Большие критерии</b></p> <p><b>Позитивная гемокультура:</b> типичные для ИЭ возбудители, выделенные из двух отдельно взятых проб крови: зеленящие стрептококки, <i>Str. bovis</i>, НАСЕК-группа (<i>Haemophilus spp.</i>, <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>, <i>Cardiobacterium hominis</i>, <i>Eikenella spp.</i>, <i>Kingella kingae</i>), <i>St. aureus</i> или внебольничные энтерококки при отсутствии первичного очага, или <i>согласующиеся с ИЭ возбудители, выделенные из гемокультуры при следующих условиях:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ как минимум два положительных результата исследования проб крови, взятых с интервалом не менее 12 ч., или</li> <li>■ три положительных результата из трех, или</li> <li>■ большинство положительных результатов из четырех проб крови и более (интервал между взятием первой и последней проб должен составлять как минимум 1 ч.), или</li> <li>■ <b>однократный высеv <i>C. burnetii</i> или tитр IgG-антител &gt;1:800</b></li> </ul> <p><b>Доказательства поражения эндокарда</b> <i>Положительные данные ЭхоКГ*:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ свежие вегетации, или</li> <li>■ абсцесс, или</li> <li>■ частичная дегисценция клапанного протеза, или</li> <li>■ вновь сформированная клапанная регургитация (нарастание или изменение имевшегося сердечного шума не учитывается)</li> </ul> <p><b>Малые критерии</b> <i>Предрасположенность:</i> кардиогенные факторы или частые внутривенные инъекции лекарств** <i>Температура 38°C</i> <i>Сосудистые феномены:</i> эмболии крупных артерий, инфаркт легкого, микотические аневризмы, внутрочерепные кровоизлияния, геморрагии на переходной складке конъюнктивы, повреждения Джейнуэя <i>Иммунологические феномены:</i> гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор <i>Микробиологические данные:</i> позитивная гемокультура, не удовлетворяющая большому критерию***, или серологическое подтверждение активной инфекции, обусловленной потенциальным возбудителем ИЭ****</p>

**Примечание.** \* – при наличии клапанных протезов, возможном диагнозе ИЭ по клиническим критериям или предполагаемом паравальвулярном абсцессе выполняется чреспищеводная ЭхоКГ; \*\* – в том числе наркомания и токсикомания; \*\*\* – исключая однократные позитивные культуры коагулазоотрицательных стафилококков (обычно эпидермального стафилококка) и микроорганизмов, не являющихся причиной ИЭ; \*\*\*\* – бруцеллы, хламидии, легионеллы.

терпретации клинической симптоматики и данных дополнительных исследований. Решающая же роль в диагностике принадлежит опыту и суждениям клинициста.

**Дифференциальный диагноз**

Чрезвычайное разнообразие форм и вариантов течения, нередкая стертость клинической и лабораторной симптоматики, моносиндромный дебют болезни в виде так называемых «масок» (легочной, почечной, неврологической, гематологической и т.д.) служат источником как гипо-, так и гипердиагностики ИЭ. По нашим данным,

диагностические проблемы возникают у 70% больных в силу объективных и субъективных причин. При этом на первоначальном этапе обследования могут фигурировать различные диагнозы (рис. 1). Данное обстоятельство влечет за собой значительную задержку во времени с диагностикой ИЭ и, соответственно, назначением адекватной антибиотикотерапии. В нашей работе диагноз ИЭ был поставлен в 1/3 случаев спустя 4–12 мес. (и более!) от момента появления первых симптомов болезни (рис. 2).

В связи с изложенным, проблема дифференциального диагноза ИЭ представляется весьма актуаль-

ной. Спектр нозологических форм, с которыми приходится разграничивать ИЭ, особенно на ранних стадиях заболевания, чрезвычайно широк. Поэтому в рамках данной лекции представлен перечень только тех болезней, при которых в наибольшей степени возникают дифференциально-диагностические проблемы (табл. 6).

При **острой ревматической лихорадке**, в отличие от первичного ИЭ, прослеживается хронологическая связь с А-стрептококковой инфекцией глотки (что подтверждается микробиологическими и серологическими исследованиями), полиартрит имеет симметричный



и мигрирующий характер, отмечают преимущественное поражение митрального клапана сердца с более медленным формированием порока, высокая подвижность и быстрое обратное развитие клинических и лабораторных симптомов на фоне противовоспалительной терапии. Более сложен процесс дифференциальной диагностики повторной атаки ОРЛ и вторичного ИЭ на фоне приобретенного порока сердца. Наличие в ближайшем анамнезе медицинских манипуляций, сопровождающихся bacterиемией (стоматологических, урогинекологических и др.), ознобы даже при субфебрильной температуре тела, быстрое формирование нового порока сердца (или усугубление уже имеющегося) с преобладанием клапанной регургитации и развитием застойной недостаточности кровообращения, появление петехий на коже и слизистых оболочках, увеличение селезенки, высокие лабораторные параметры воспалительной активности, отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии – все это заставляет заподозрить наличие вторичного ИЭ еще до получения данных ЭхоКГ и исследования на гемокультуру.

Возможность раннего развития иммунной патологии в клинической картине ИЭ обуславливает необходимость его своевременного разграничения с системными заболеваниями соединительной ткани, и в первую очередь – с **системной красной волчанкой**. Значимость этого вопроса обусловлена как определенной общностью клинико-лабораторных проявлений (лихорадка, серозиты, суставной синдром, миокардит, поражение клапанов сердца, нефрит, анемия, увеличение СОЭ и т.д.), так и возможностью сочетания указанных нозологических форм. Несмотря на известные различия ИЭ и системной красной волчанкой, дифференциальная диагностика их в ряде случаев представляется крайне затруднительной, что приводит к запоздалой этиопатогенетической терапии. Для установления диагноза системной красной волчанки боль-

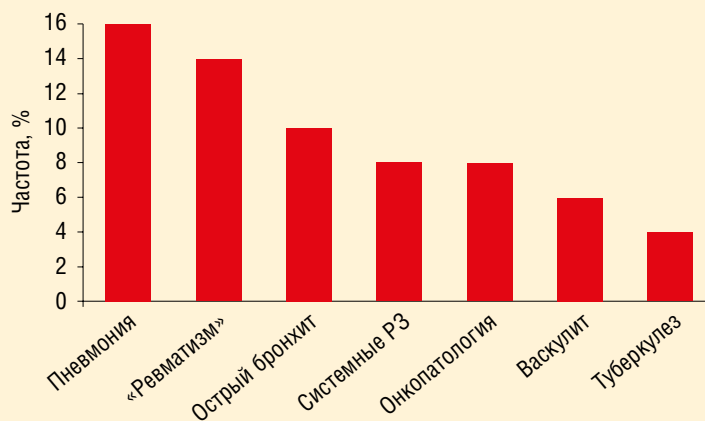


Рисунок 1. Структура первоначальных диагнозов у больных ИЭ [12]

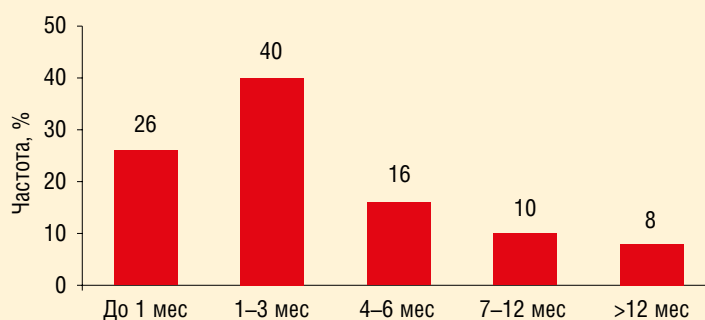


Рисунок 2. Сроки установления диагноза ИЭ [12]

шее значение имеют молодой возраст, женский пол, усиленное выпадение волос, эритема на щеках и над скуловыми дугами, фотосенсибилизация, язвы в полости рта или носа. Наиболее частым симптомом поражения сердца при этом заболевании является перикардит; клапанная патология – эндокардит Либмана-Сакса – развивается значительно позднее и относится к категории признаков высокой активности болезни. Следует отметить, что антинуклеарный фактор и антитела к нативной ДНК могут выявляться и при ИЭ, однако повторное обнаружение данных показателей в высоких титрах более характерно для системной красной волчанки.

**Болезнь Стилла**, так же как ИЭ, протекает с лихорадочным синдромом, лейкоцитозом, значительным повышением СОЭ и уровня С-реактивного белка. Характерно наличие пятнисто-папулезных кожных высыпаний, часто нестойких, локализующихся на груди, животе, верхних и нижних конечностях и сопровождающихся лимфаденопатией и гепатосплено-

мегалией, выраженность которых коррелирует с воспалительной активностью заболевания. Часто выявляются перикардит и экссудативный плеврит. Клапанный аппарат сердца, как правило, интактен. Развитие суставного синдрома с выраженным синовитом и вовлечением в процесс шейного отдела позвоночника существенно облегчает диагностический процесс. При проводимой эмпирической антибактериальной терапии положительный эффект не наблюдается.

Определенные проблемы (особенно у больных детей и подростков – представителей монголоидной расы) могут возникнуть при разграничении ИЭ с **болезнью Кавасаки**, протекающей с вальвулитом и формированием клапанной недостаточности. Основные симптомы болезни Кавасаки следующие [13]:

- резистентная к антибиотикам лихорадка в течение  $\geq 5$  дней;
- двусторонний конъюнктивит;
- типичные изменения губ и полости рта (гиперемия, отечность, сухость губ, малиновый язык, диффузное по-

Таблица 6. Заболевания, с которыми необходимо дифференцировать ИЭ

- ОРЛ
- Системная красная волчанка
- Болезнь Стилла
- Болезнь Кавасаки
- Болезнь Шенлейна-Геноха
- АНЦА-ассоциированные системные васкулиты
- Неспецифический аортоартериит
- Первичный антифосфолипидный синдром
- Лимфопролиферативные болезни
- Опухоли
- Хронический пиелонефрит

ражение слизистой оболочки полости рта и глотки);

- острое негнойное увеличение лимфатических узлов шеи;
- полиморфная сыпь, преимущественно на туловище;
- изменения кистей и стоп (эритема ладоней и подошв; в острой стадии отечность кистей и стоп; шелушение кожи пальцев кистей и стоп в период реконвалесценции).

Диагноз болезни Кавасаки правомерен при выявлении у больного 5 из 6 вышеуказанных симптомов или сочетании 4 симптомов с аневризмами венечных артерий (по данным двухмерной ЭхоКГ или коронарографии).

Поражение кожи по типу геморрагической пурпуры, сочетающейся с суставным синдромом, относят к типичным начальным проявлениям **геморрагического васкулита (болезни Шенлейна-Геноха)**. В отличие от ИЭ, при этом заболевании не наблюдается клапанной патологии сердца и позитивной гемокультуры.

Дифференциально-диагностические трудности возможны при разграничении ИЭ и **АНЦА-ассоциированных системных васкулитов** (гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), микроскопический полиангиит, синдром Черджа-Стросс), протекающих с развитием вальвулопатии. Необходимо подчеркнуть, что наличие антинуклеарных цитоплазматических антител (АНЦА) не может служить достоверным дифференциально-диагностическим критерием, поскольку этот феномен описан и для больных ИЭ [14]. В этих случаях

наряду с микробиологическим исследованием крови могут помочь уже упоминавшиеся методики визуализации (компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография и др.).

В отличие от ИЭ, для **неспецифического аортоартериита (болезни Такаясу)**, протекающего с формированием аортальной недостаточности вследствие дилатации аорты, характерны преходящие парестезии, перемежающаяся хромота у молодых женщин, сосудистые шумы, асимметрия или отсутствие пульса (чаще в зоне локтевой, лучевой и сонной артерии), различия артериального давления на конечностях. Важное значение для верификации диагноза аортоартериита имеют данные ультразвукового сканирования сосудов и контрастной ангиографии. В то же время возможно развитие вторичного ИЭ у больных неспецифическим аортоартериитом [14].

В процессе обследования больного нередко требуется проведение дифференциальной диагностики ИЭ с поражением сердца в рамках **антифосфолипидного синдрома** – своеобразного симптомокомплекса, характеризующегося наличием артериальных и/или венозных тромбозов любой локализации, различными формами акушерской патологии (в первую очередь привычное невынашивание беременности), тромбоцитопенией, а также другими разнообразными неврологическими (хорея, судороги, ишемия мозга), кардиологическими (клапанные пороки, инфаркт миокарда), кожными (сетчатое ливедо, язвы голени), почечными (почеч-

ная недостаточность, нефрогенная артериальная гипертензия), гематологическими (гемолитическая анемия) расстройствами. У некоторых больных возможно быстрое развитие тяжелой клапанной патологии, обусловленной тромботическими вегетациями, неотличимыми от ИЭ. В подобных ситуациях решающую дифференциально-диагностическую роль играет повторно выделенная гемокультура. Следует помнить о возможности развития вторичного антифосфолипидного синдрома с наличием соответствующих клинических и/или лабораторных (антитела к фосфолипидам) признаков на фоне текущего ИЭ.

Выраженность и стойкость лихорадочного синдрома, особенно в дебюте первичного ИЭ, требует проведения дифференциальной диагностики с **узловым полиартериитом и лимфопролиферативными заболеваниями**. При этих нозологических формах не отмечается формирования пороков сердца и положительной гемокультуры, однако в ряде случаев может потребоваться морфологическое подтверждение (соответственно признаки васкулита в биоптате кожно-мышечного лоскута и наличие клеток Березовского-Штернберга в биоптате лимфатического узла).

Достаточно сложен дифференциальный диагноз ИЭ со **злокачественными новообразованиями**, особенно у лиц пожилого возраста. Высокая лихорадка часто отмечается при гипернефроме, опухолях толстой кишки, поджелудочной железы и др. В то же время у пожилых людей нередко встречается грубый систолический шум митральной регургитации как следствие хронической ишемической болезни сердца или протодиастолический шум аортальной регургитации дегенеративного генеза. У таких больных при наличии опухоли наблюдаются анемия, повышение СОЭ. В подобных ситуациях, прежде чем остановиться на диагнозе ИЭ, необходимо настойчиво искать опухоль, применяя



все современные диагностические методы. Следует иметь в виду, что у больных пожилого и старческого возраста возможно сочетание ИЭ и опухоли.

Значительные трудности представляет дифференциальная диагностика ИЭ и **хронического пиелонефрита** в стадии обострения, особенно у пожилых больных. Так, развитие пиелонефрита с характерной клинической картиной (лихорадка с ознобом, анемия, повышение СОЭ, иногда – бактериемия) может наводить на мысль о наличии ИЭ с вовлечением в процесс почек. С другой стороны, у больных, длительно страдающих пиелонефритом, возможно разви-

тие ИЭ, вызванного микрофлорой, наиболее часто встречающейся при инфекциях мочевыводящих путей (кишечная палочка, протей, энтерококки и др.).

В заключение следует подчеркнуть, что ИЭ обязательно должен быть включен в алгоритм диагностического поиска у всех больных с лихорадкой неясного генеза. Кроме того, при появлении, на первый взгляд, малообъяснимой клинической симптоматики (субфебрилитет, слабость, апатия, недомогание), последовавшей за стоматологическими или хирургическими процедурами у пациентов с кардиогенными факторами риска ИЭ, врач должен сохранять высо-

кий «индекс настороженности» в отношении этого грозного и коварного заболевания.

#### **Прозрачность исследования**

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

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

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

#### **Список литературы**

1. Habib G., Hoen B., Tornos P., et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J. 2009; 30 (19): 2369–413. doi: 10.1093/eurheartj/ehp285.
2. Hoen B., Duval X. Infective endocarditis. N Engl J Med. 2013; 368 (15): 1425–33. doi: 10.1056/NEJMcp1206782.
3. Morris N.A., Matiello M., Lyons J.L., Samuels M.A. Neurologic complications in infective endocarditis: identification, management, and impact on cardiac surgery. Neurohospitalist. 2014; 4 (4): 213–22. doi: 10.1177/1941874414537077.
4. Yu C.W., Juan L.L., Hsu S.C., et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis. Am J Emerg Med. 2013; 31 (6): 935–41. doi: 10.1016/j.ajem.2013.03.008.
5. Thuny F., Grisoli D., Cautela J., et al. Infective endocarditis: prevention, diagnosis, and management. Can J Cardiol. 2014; 30 (9): 1046–57. doi: 10.1016/j.cjca.2014.03.042.
6. Melgar G.R., Nasser R.M., Gordon S.M., et al. Fungal prosthetic valve endocarditis in 16 patients: an 11-year experience in a tertiary care hospital. Medicine. 1997; 76 (2): 94–103. doi: 10.1097/00005792-199703000-00002.
7. Fowler V.G., Bayer A. Infective endocarditis. In: Goldman L., Schafer A.I., editors. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012. P. 464–73.
8. Bashore T.M. Infective endocarditis. In: Otto C.M., Bonow R.O., editors. Valvular heart disease. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2014. P. 396–419.
9. Faber M., Frimodt-Moller N., Espersen F., et al. Staphylococcus aureus endocarditis in Danish intravenous drug users: high proportion of left-sided endocarditis. Scand J Infect Dis. 1995; 27: 483–7. doi: 10.3109/00365549509047050.
10. Bassetti M., Venturini S., Crapis M., et al. Infective endocarditis in elderly: An Italian prospective multi-center observational study. Int J Cardiol. 2014; 177 (2): 636–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.184.
11. Li J.S., Sexton D.J., Mick N., et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2000; 30 (4): 633–8. doi: 10.1086/313753.
12. Тарасова Г.М. Инфекционный эндокардит: ревматологические аспекты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2010. 26 с. [Tarasova G.M. Infektsionnyy endokardit: revmatologicheskie aspekty: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Infective endocarditis: rheumatological aspects: Diss. ... cand. med. sci.]. Moscow; 2010. 26 p].
13. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A., et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Pediatrics. 2004; 114 (6): 1708–33. doi: 10.1542/peds.2004-2182.
14. Сугралиев А.Б., Арабидзе Г.Г., Насонов Е.Л. и др. Септический эндокардит при неспецифическом аортоартериите. Клиническая медицина. 2003; (1): 69–73 [Sugraliev A.B., Arabidze G.G., Nasonov E.L., et al. Bacterial endocarditis in non-specific aortoarteriit. Klinicheskaya meditsina. 2003; (1): 69–73 (In Russ.)].

*Впервые опубликовано в журнале «Научно-практическая ревматология», №53 (3), 2015 г., стр. 289–298.*

# Инструкция по медицинскому применению

## лекарственного средства

# Кордарон®

### Торговое название

Кордарон®

### Международное непатентованное название

Амиодарон

### Лекарственная форма

Таблетки делимые 200 мг

### Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – амиодарона гидрохлорид 200 мг,

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, поливидон К90F, кремния диоксид безводный коллоидный, магния стеарат.

### Описание

Круглые таблетки от белого до слегка кремового цвета, с насечкой для разлома и гравировкой в виде символа сердца и «200» на одной стороне таблетки

### Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний сердца. Антиаритмические препараты III класса Амиодарон. Код АТХ C01B501.

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

Амиодарон медленно всасывается, обладает большим сродством к различным тканям. Пероральная биодоступность варьирует в пределах от 30% до 80% у разных пациентов (среднее значение около 50%). После приема однократной дозы пиковые концентрации в плазме достигаются через 3–7 часов. Терапевтические эффекты, в среднем, наблюдаются через неделю после начала приема препарата (от нескольких дней до двух недель). Амиодарон обладает длительным периодом полувыведения, с учетом индивидуальных различий у больных (от 20 до 100 дней). В течение первых дней лечения лекарственный препарат накапливается в большинстве тканей тела, особенно в жировой ткани. Элиминация начинается через несколько дней и устойчивые концентрации в плазме достигаются в течение нескольких месяцев, в зависимости от индивидуальной реакции больного. Данные характеристики объясняют использование насыщающих доз с целью достижения накопления препарата в тканях, что необходимо для получения терапевтического эффекта.

Часть йода, содержащегося в препарате, высвобождается и обнаруживается в моче в виде йодида, это соответствует 6 мг на каждые 200 мг дозы амиодарона в сутки. Остальная часть препарата, а, следовательно, и большая часть йода, выводится с калом после прохождения через печень.

Поскольку почечное выделение амиодарона незначительно, больным с почечной недостаточностью можно назначать обычные дозы.

После отмены препарата выведение его из организма продолжается в течение нескольких месяцев; следует принимать во внимание остаточное действие препарата в течение периода свыше 10 дней и вплоть до 1 месяца.

#### Фармакодинамика

Антиаритмическая активность препарата обеспечивается посредством следующих механизмов действия:

– удлиняет 3-ю фазу потенциала активности сердечной мышцы, что выражается, в основном, в снижении калиевого тока (III класс по классификации Vaughan Williams);

– уменьшает синусовый автоматизм до брадикардии, не отвечающей на воздействие атропином;

– неконкурентно подавляет альфа и бета-адренергическую активность;

– замедляет проводимость в синоатриальном узле, предсердиях и атриовентрикулярном (АВ) узле, в особенности при ускоренном ритме сердца;

– не влияет на внутрижелудочковую проводимость;

– увеличивает рефракторный период и уменьшает предсердную, атриовентрикулярную и желудочковую возбудимость миокарда;

– замедляет проводимость и удлиняет рефракторный период дополнительных предсердно-желудочковых путей.

#### Прочие свойства

– умеренно снижает периферическое сопротивление и сердечный ритм, что ведет к снижению потребления кислорода;

– увеличивает коронарный выброс путем прямого воздействия на гладкую мускулатуру артерий миокарда и поддерживает сердечный выброс путем снижения давления и периферического сопротивления. Не обладает существенным отрицательным инотропным эффектом.

Было доказано значительное уменьшение показателя общей летальности на 13% в пользу амиодарона (ДИ 95% 0,78–0,99; p=0,030) и показателя смертности ритмозависимого характера на 29% (ДИ 95% 0,59–0,85; p=0,0003).

### Показания к применению

#### Профилактика рецидива:

- желудочковой тахикардии, представляющей угрозу для жизни: лечение должно быть начато в стационарных условиях под тщательным мониторингом
- клинически подтвержденная, симптоматическая и вызывающая потерю трудоспособности желудочковая аритмия
- клинически подтвержденная, суправентрикулярная тахикардия при установленной необходимости лечения, если при приеме других препаратов наблюдается устойчивость или имеются противопоказания для их приема
- фибрилляция желудочков

Лечение суправентрикулярной тахикардии: замедление или сокращение фибрилляции или трепетания предсердий.

Амиодарон может применяться у пациентов с ишемической болезнью сердца (болезнью коронарных артерий) и/или дисфункцией левого желудочка.

#### УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 09.10.2013 г. №883

### Способ применения и дозы

#### Начальное лечение

Обычный режим дозирования – 3 таблетки в сутки, в течение 8–10 дней.

В некоторых случаях в начале лечения могут применяться более высокие дозы (4 или 5 таблеток в сутки), но только в течение короткого времени и при электрокардиографическом контроле.

#### Поддерживающее лечение

Следует определить минимальную эффективную дозу, в соответствии с индивидуальным ответом, она может находиться в пределах от 1/2 таблетки в сутки (по 1 таблетке через день) до 2 таблеток в сутки.

### Побочные действия

#### Очень часто (≥10%)

- микроотложения в роговице, почти всегда присутствуют у взрослых, и обычно локализируются в зоне под зрачком и не являются противопоказанием к продолжению лечения. В исключительных случаях могут сопровождаться восприятием цветного и ослепляющего света или затуманивания зрения. Микроотложения в роговице, которые образуются комплексом липидов, всегда исчезают после прекращения лечения.
- фотосенсибилизация. Пациентам рекомендуется избегать действия прямых солнечных лучей (и УФ-излучения вообще) во время лечения.
- в отсутствии каких-либо клинических симптомов дистиреоза уровень «диссоциированного» гормона щитовидной железы (увеличение уровня Т4 при нормальном или несколько сниженном уровне Т3) не является основанием для прерывания лечения.
- в случаях повреждения печени; данные случаи были диагностированы по повышенным уровням трансаминазы в сыворотке. Как правило, умеренное и изолированное повышение уровня трансаминаз (от 1,5 до 3 раз выше нормы), снижается после уменьшения дозы или даже спонтанно.
- желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, дисгевзия), обычно возникающие во время первоначального лечения и исчезающие при снижении дозы.

#### Часто (≥1%, <10%)

- сиреневая или синевато-серая пигментация кожи, возникающая при высоких ежедневных дозах, назначаемых на длительный период времени. После отмены лечения данная пигментация медленно исчезает (от 10 до 24 месяцев).
- гипотиреоз имеет классическую форму: увеличение массы тела, чувствительность к холоду, апатия, сонливость; явное повышение уровня тиреотропного гормона является сигналом для его диагностики. Прерывание лечения приводит к постепенному возврату к нормальной функции щитовидной железы в течение 1–3 месяцев; поэтому отмена препарата не имеет большого значения. Если предписано в показаниях, лечение амиодароном можно продолжать в сочетании с заместительной органотерапией на основе L-тироксина с регулированием дозирования

в зависимости от уровней тиреотропного гормона.

Гипертиреоз более часто вводит в заблуждение: с несколькими симптомами (небольшая необъяснимая потеря веса, уменьшение эффективности противостенокардических и/или противоаритмических средств); психиатрическими формами у пожилых людей или даже тиреотоксикозом. Уменьшение уровня тиреотропного гормона, измеряемых сверхчувствительным методом, подтверждает диагноз. Важно приостановить лечение амиодароном: этого обычно достаточно для инициирования клинического восстановления в течение 3–4 недель. Серьезные случаи могут привести к смерти пациента, поэтому необходимо срочно начинать надлежащее лечение.

Если тиреотоксикоз вызывает беспокойство либо сам по себе, либо в связи с его эффектами на неустойчивый баланс миокарда, а эффективность синтетических антигипертиреозных средств непостоянная, то рекомендуется непосредственная кортикостероидная терапия (1 мг/кг) в течение достаточного длительного периода времени (3 месяца). Сообщалось о случаях гипертиреоза через несколько месяцев после прекращения лечения амиодароном.

- диффузная интерстициальная или альвеолярная пневмопатия и облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией, иногда с летальным исходом. Появление нарастающего диспноэ или сухого кашля – либо изолированно, либо в связи с ухудшением общего состояния (усталость, потеря веса, общее недомогание) требует радиологического контроля и, при необходимости, прекращения лечения. Данные типы пневмопатии могут развиться в легочный фиброз.

Ранняя отмена амиодарона, ассоциированная с кортикостероидной терапией или не связанная с ней приводит к регрессии нарушений. Клинические симптомы обычно исчезают за 3–4 недели. Радиологическое и функциональное улучшение обычно происходит медленнее (несколько месяцев). Сообщалось о нескольких случаях плеврита, главным образом связанных с интерстициальной пневмопатией.

- тремор или другие экстрапирамидные симптомы
- нарушения сна, включая ночные кошмары
- сенсорные, двигательные или смешанные периферические нейропатии
- острое повреждение печени с повышением уровня трансаминаз крови и/или желтухой, иногда с летальным исходом, требующее прекращения лечения
- умеренная брадикардия в зависимости от дозы

Не часто ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ )

- миопатия
- мозжечковая атаксия
- доброкачественная внутричерепная гипертензия, головная боль. Появление изолированных головных болей требует исследования причины, лежащей в основе данного нарушения
- нарушения проводимости (синоаурикулярная блокада разной степени)

Редко ( $\geq 0,01$ ,  $< 0,1$ )

- гипонатриемия, которая может указывать на СНСАДГ/SIADH (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона)

Очень редко ( $< 0,01\%$ )

- оптическая нейропатия (оптический неврит) с расфокусированным зрением, сниженным зрением и папиллярным отеком в глазном дне. Исходом может быть более или менее сильное уменьшение остроты зрения. Взаимосвязь с амиодароном на сегодняшний

день не выявлена. Тем не менее, в случае какой-либо другой очевидной причины рекомендуется прекратить лечение

- эритема во время радиотерапии
- кожные высыпания, как правило, не очень специфические
- эксфолиативный дерматит, взаимосвязь с лекарственным препаратом не четко установлена
- алопеция
- СНСАДГ/SIADH (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона), в частности при комбинированном применении с препаратами, которые могут вызывать гипонатриемию
- бронхоспазм, особенно у пациентов с астмой
- синдром острой дыхательной недостаточности, иногда с летальным исходом или вслед за операцией (предполагается взаимосвязь с высокими дозами)
- хроническое повреждение печени во время длительного лечения.

Гистология соответствует псевдоалкогольному гепатиту. Абстрактный характер клинической и биологической картины (непостоянная гепатомегалия, повышение уровня трансаминаз крови в 1,5–5 раз выше нормы) является основанием для регулярного мониторинга функции печени. Диагноз хронического повреждения печени следует рассматривать в случае даже умеренного повышения уровня трансаминаз крови, возникающего после лечения, длительно более 6 месяцев. Клинические и биологические нарушения обычно регрессируют после прекращения лечения. Сообщалось о нескольких случаях необратимого исхода.

- выраженная брадикардия и редко отказ синусного узла (дисфункция синусного узла, пожилые пациенты)
- эпидидимит; взаимосвязь с лекарственным средством не является установленной
- васкулит
- почечная недостаточность с умеренным повышением креатинина
- тромбоцитопения

Частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных)

- легочные геморрагии, иногда обнаруженные в связи с кровохарканьем. Данные случаи, связанные с воздействием на легкие, часто возникают наряду с амиодарон-индуцированной пневмопатией
- случаи ангионевротического отека

## Противопоказания

- синусовая брадикардия и синоатриальная блокада сердца при отсутствии коррекции искусственным водителем ритма сердца
- синдром слабости синусового узла при отсутствии коррекции искусственным водителем ритма сердца (риск остановки синусового узла)
- нарушения предсердно-желудочковой проводимости высокой степени при отсутствии коррекции искусственным водителем ритма сердца
- гипертиреоз в связи с возможным обострением, вызванным применением амиодарона
- известные реакции повышенной чувствительности к йоду, амиодарону или одному из вспомогательных веществ
- беременность
- период лактации
- комбинация с лекарственными препаратами, которые могут вызвать пируэтную желудочковую тахикардию типа «torsade de pointes»:
- противоаритмические средства класса Ia (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид)
- противоаритмические средства класса III

(соталол, дофетилид, ибутилид)

- другие лекарственные препараты, такие как: соединения мышьяка, бепридил, цизаприд, дифеманил, долазетрон в/в, эритромицин в/в, мизоластин, моксифлоксацин, спирамидин в/в, торемифен, винкамин в/в (см. «Лекарственные взаимодействия»).

## Лекарственные взаимодействия

*Противоаритмические средства*

Многие противоаритмические средства снижают автоматизм, проводимость и сократительную способность сердца.

Комбинированное назначение с разными классами противоаритмических средств может дать благоприятный терапевтический эффект, но наиболее часто является очень чувствительным процессом, требующим пристального клинического и ЭКГ мониторинга.

Комбинированное применение с противоаритмическими средствами, которые вызывают пируэтную желудочковую тахикардию (амиодарон, дизопирамид, хинидиновые соединения, соталол и т.д.) противопоказано.

Комбинированное применение с противоаритмическими средствами того же класса не рекомендуется, кроме исключительных случаев, связанных с повышенным риском неблагоприятных воздействий на сердце. Комбинированное применение с лекарственными препаратами, обладающими негативными инотропными свойствами, которые вызывают брадикардию и/или которые замедляют предсердно-желудочковую проводимость, является чувствительным процессом, требующим клинического и ЭКГ мониторинга. *Лекарственные препараты, которые могут вызвать пируэтную желудочковую тахикардию*

Данная тяжелая форма аритмии может быть вызвана рядом лекарственных препаратов, противоаритмических средств или иным образом.

Гипокалиемия является предрасполагающим фактором, как и брадикардия или врожденное, или приобретенное предшествующее удлинение QT интервала.

Лекарственными препаратами, которые могут вызывать пируэтную желудочковую тахикардию, являются в частности противоаритмические средства класса Ia и III и некоторые нейрореплетики.

В отношении эритромицина, спирамицина и винкамина данное взаимодействие касается только лекарственным форм, вводимых внутривенным способом.

Использование торадогенного средства с другим торадогенным средством, как правило, противопоказано.

Однако, метадон и некоторые подгруппы являются исключением к данному правилу:

- антипаразитарные средства (галофантрин, лумефантрин, пентамидин) не рекомендуются только при использовании с другими торадогенными средствами;
- нейрореплетики, которые способны индуцировать пируэтную желудочковую тахикардию, также являются нереконструируемыми препаратами и не противопоказаны для использования с другими торадогенными средствами.

*Средства, вызывающие брадикардию*

Многие лекарственные препараты могут вызывать брадикардию. В частности это относится к противоаритмическим средствам класса Ia, бета-блокаторам, некоторым противоаритмическим средствам класса III, некоторым блокаторам кальциевых каналов, препаратов наперстянки, пилокарпина и антихолинэстеразных средств.

**Противопоказанные комбинации** (см. «Противопоказанные»)

**Лекарственные препараты, которые способны вызывать пируэтную желудочковую тахикардию** (кроме антипаразитарных средств, нейролептиков и метадона, см. «Нерекомендуемые комбинации»);

- противоритмические средства класса Ia (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид)
  - противоритмические средства класса III (дофетилид, ибутилид, соталол)
  - другие лекарственные препараты, такие как: *соединения мышьяка, бепридил, цизаприд, дифеманил, долазетрон в/в, эритромицин в/в, мизоластин, моксифлоксацин, спирамицин в/в, торемифен, винкамин в/в*
- Повышенный риск развития желудочковой аритмии, в частности пируэтной желудочковой тахикардии.

**Нерекомендуемые комбинации**

**Циклоспорин**

Повышение концентраций циклоспорина в крови из-за снижения метаболизма печени с риском возникновения нефротоксических эффектов. Анализ концентраций циклоспорина в крови, мониторинг почечной функции и корректировка дозы циклоспорина во время лечения амиодароном.

**Инъецируемый дилтиазем**

Риск возникновения брадикардии и предсердно-желудочковой блокады сердца.

Если данного сочетания невозможно избежать, важную роль будет играть тщательное клиническое наблюдение и постоянный ЭКГ мониторинг.

**Инъецируемый верапамил**

Риск возникновения брадикардии и предсердно-желудочковой блокады сердца.

Если данного сочетания невозможно избежать, важную роль будет играть тщательное клиническое наблюдение и постоянный ЭКГ мониторинг.

**Антипаразитарные средства, которые могут вызвать пируэтную желудочковую тахикардию** (*галофантрин, лумефантрин, пентамидин*)

Повышенный риск возникновения желудочковой аритмии, в частности пируэтной желудочковой тахикардии.

Если возможно, прекратите 1 из 2 лечений. Если данного сочетания невозможно избежать, важную роль будет играть предварительный контроль интервала QT и ЭКГ мониторинг.

**Нейролептики, которые способны вызывать пируэтную желудочковую тахикардию:** (*амисульприд, хлопромазин, циамемазин, дроперидол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сульприд, сульпроприд, тиаприд, зуклопентиксол*).

Повышенный риск возникновения желудочковой аритмии, в частности пируэтной желудочковой тахикардии.

**Метадон**

Повышенный риск возникновения желудочковой аритмии, в частности пируэтной желудочковой тахикардии.

**Комбинации, требующие принятия мер предосторожности при использовании**

**Пероральные антикоагулянты**

Увеличение антикоагулянтного эффекта и риска кровотечений.

Более частый МНО мониторинг. Корректировка пероральной дозы антикоагулянтного средства во время лечения амиодароном и спустя 8 дней после прекращения лечения.

**Бета-блокаторы помимо соталола (противопоказанная комбинация) и эсмолола (комбинация, требующая принятия мер предосторожности при использовании)**

Нарушения проводимости и автоматизма (уг-

нетенные компенсаторные симпатические механизмы). Требуется ЭКГ и клинический мониторинг.

**Бета-блокаторы при сердечной недостаточности** (*бизопролол, карведилол, метопролол, небиволол*)

Нарушения автоматизма и сердечной проводимости с риском возникновения чрезмерной брадикардии.

Повышенный риск возникновения желудочковой аритмии, в частности пируэтной желудочковой тахикардии. Необходим регулярный клинический и ЭКГ мониторинг.

**Дабигатран**

Повышенные концентрации дабигатрана в сыворотке с повышенным риском кровотечения. Клинический мониторинг и корректировка дозы дабигатрана при необходимости, не превышая 150 мг/день.

**Лекарственные препараты наперстянки**

Ослабленный автоматизм (чрезмерная брадикардия) и нарушение предсердно-желудочковой проводимости. При применении дигоксина отмечается повышение его уровня в крови, связанное со снижением его клиренса.

ЭКГ и клинический мониторинг, а также контроль уровней дигоксина в крови и корректировка дозы дигоксина при необходимости.

**Перорально вводимый дилтиазем**

Риск возникновения брадикардии или предсердно-желудочковой блокады сердца, в частности у пожилых пациентов. Требуется ЭКГ и клинический мониторинг.

**Некоторые макролиды** (*азитромицин, кларитромицин, рокситромицин*)

Повышенный риск желудочковой аритмии, в частности пируэтной желудочковой тахикардии. ЭКГ и клинический мониторинг во время сопутствующего введения.

**Перорально вводимый верапамил**

Риск возникновения брадикардии и предсердно-желудочковой блокады сердца, в частности у пожилых пациентов.

**Эсмолол**

Нарушения сократительной функции, автоматизма и проводимости сердца (подавление компенсаторных симпатических механизмов). Требуется ЭКГ и клинический мониторинг.

**Гипокалиемические средства: гипокалиемические диуретики (в монотерапии или в комбинации), стимулирующие слабительные средства, амфотерицин В (в/в способ введения), глюкокортикоиды (системный способ), тетракозактид**

Повышенный риск возникновения желудочковой аритмии, в частности пируэтной желудочковой тахикардии (гипокалиемия является предрасполагающим фактором).

Следует провести коррекцию гипокалиемии перед введением лекарственного препарата, а также необходимо проводить ЭКГ, мониторинг электролитов крови и клинический мониторинг.

**Лидокаин**

Риск повышения концентраций лидокаина в плазме с возможностью появления неврологических и сердечных нежелательных эффектов в связи с его пониженным печеночным метаболизмом, вызванным амиодароном. Клинический и ЭКГ мониторинг, при необходимости контроль концентраций лидокаина в плазме. При необходимости корректировка дозирования лидокаина во время лечения амиодароном и после его отмены.

**Орлистат**

Риск снижения концентрации амиодарона и его активного метаболита в плазме.

Требуется клинический и при необходимости ЭКГ мониторинг.

**Фенитоин (и по экстраполяции фосфенитоин)**

Повышение концентраций фенитоина в плазме с симптомами передозировки, в частности

неврологические симптомы (сниженный метаболизм фенитоина печенью). Клинический мониторинг, контроль концентраций фенитоина в плазме и, возможно, корректировка дозы).

**Симвастатин**

Повышенный риск возникновения нежелательных эффектов (в зависимости от концентрации), таких как рабдомиолиз (сниженный печеночный метаболизм симвастатина). Не превышайте дозу 20 мг/день симвастатина или используйте другой статин, не затрагиваемый данным типом взаимодействия.

**Такролимус**

Повышение уровня такролимуса в крови в связи с ингибированием его метаболита амиодароном. Измерение уровней такролимуса в крови, мониторинг функции почек и корректировка дозы такролимуса при комбинированном назначении с амиодароном и после отмены амиодарона.

**Средства, вызывающие брадикардию**

Повышенный риск желудочковой аритмии, в частности пируэтной желудочковой тахикардии. Требуется клинический и ЭКГ мониторинг. **Комбинации, которые следует принять во внимание**

**Лилокарпин**

Риск возникновения чрезмерной брадикардии (дополнительные эффекты средств, вызывающих брадикардию).

## Особые указания

Был проведен мета-анализ тринадцати контролируемых рандомизированных проспективных исследований с участием 6 553 пациентов с недавним инфарктом миокарда (78%) или хронической сердечной недостаточностью (22%).

Средний период последующего наблюдения за пациентами варьировал от 0,4 до 2,5 лет. Ежедневная поддерживающая доза составляла в среднем от 200 до 400 мг.

В данном мета-анализе было доказано значительное уменьшение показателя общей летальности на 13% в пользу амиодарона (ДИ 95% 0,78–0,99; p=0,030) и показателя смертности ритмозависимого характера на 29% (ДИ 95% 0,59–0,85; p=0,0003).

Однако, данные результаты необходимо интерпретировать с осторожностью, принимая во внимание гетерогенность включенных в анализ исследований (гетерогенность, связанная, главным образом, с выбранной популяцией, продолжительность периода последующего наблюдения, использованная методология и результаты исследований).

Процентное соотношение отмененного лечения было выше в группе амиодарона (41%), чем в группе плацебо (27%).

У 7% пациентов, принимающих амиодарон, был выявлен гипотиреоз в сравнении с 1% в группе плацебо. Гипертиреоз был диагностирован у 1,4% пациентов, принимающих амиодарон, по сравнению с 0,5% в группе плацебо. Интерстициальная пневмопатия возникла у 1,6% пациентов, принимающих амиодарон, по сравнению с 0,5% в группе плацебо.

**Предупреждения**

**Кардиологические эффекты**

- до начала лечения необходимо провести ЭКГ.
- урежение частоты сердечных сокращений может усиливаться у пожилых пациентов.
- электрокардиограмма может меняться на фоне лечения амиодароном. Данное изменение, вызываемое Кордароном, заключается в удлинении интервала QT, что отражает удлинение реполяризации, возможно с появлением U волны; это признак импегнации терапевтического средством, а не токсичности.
- наступление предсердно-желудочковой



блокады 2-й и 3-й степени, синоаурикулярная блокада сердца или бифасцикулярная блокада должны быть основанием для временного прекращения лечения. Предсердно-желудочковая блокада 1-ой степени должна быть основанием для проведения более пристального мониторинга.

- сообщалось о наступлении новой аритмии или ухудшения предшествующей, леченой аритмии (см. «Побочные действия»).
- аритмогенный эффект амиодарона слабый, даже меньше, чем аритмогенный эффект большинства проаритмических средств, и, главным образом, возникает в сочетании с некоторыми лекарственными препаратами (см. «Лекарственные взаимодействия») или при нарушениях электролитного баланса.

#### *Воздействие на щитовидную железу*

- присутствие йода в лекарственном препарате искажает некоторые тесты на функцию щитовидной железы (связывание радиоактивного йода, белково-связанный йод); однако, оценка функции щитовидной железы по-прежнему возможна (T3, T4, USTSH).
- Амиодарон может вызывать аномалии щитовидной железы, в частности у пациентов с нарушениями функции щитовидной железы в анамнезе. Проведение анализа на тиреотропный гормон рекомендуется для всех пациентов перед началом лечения и затем на регулярной основе во время лечения и через несколько месяцев после прекращения лечения, равно как и в случае клинического подозрения на дистиреоз (см. «Побочные действия»).

#### *Воздействие на легкие*

Появление диспноэ или сухой кашель сами по себе или в связи с ухудшением общего состояния должны предполагать возможность легочной токсичности, например, интерстициальной пневмопатии, и требовать радиологического контроля.

#### *Воздействие на печень*

Регулярный мониторинг функции печени рекомендуется в начале лечения и затем на регулярной основе во время лечения амиодароном. *Воздействие на нервно-мышечную систему* Амиодарон может вызывать сенсорную, двигательную и смешанную периферическую нейропатию и миопатию.

#### *Воздействие на глаза*

В случае расфокусированного зрения или уменьшения остроты зрения необходимо быстро провести полный офтальмологический анализ, включая глазное дно. Необходимо прекратить лечение амиодароном в случае наступления амиодарон-индуцированной нейропатии или оптического неврита в связи с потенциальным риском развития слепоты.

#### *Воздействия, вызванные взаимодействием с другими лекарственными препаратами*

В комбинации с (см. «Лекарственные взаимодействия»):

- Бета-блокаторами за исключением соталола (противопоказанная комбинация) и эсмолола (комбинация, требующая принятия мер предосторожности),
- Верапамилом и дилтиаземом, следует рассматривать только для профилактики угрожающей жизни желудочковой аритмии.
- Применение амиодарона не рекомендуется с циклоспорином, дилтиаземом (инъекционная форма) и верапамилом (инъекционная форма), некоторыми антипаразитарными средствами (галофантрин, лумефантрин и пентамидин), некоторыми нейролептиками (амисульприд, хлопромазин, циамемазин, дроперидол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сульпирид, сульто-

прид, тиаприд, зуклопентиксол) и метадонном (см. «Лекарственные взаимодействия»).

#### *Воздействия, вызванные вспомогательными веществами*

Данный лекарственный препарат содержит лактозу. Следовательно, препарат не рекомендован пациентам с непереносимостью галактозы. Дефицит лактазы Лапла или синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы (редкие наследственные заболевания).

#### *Меры предосторожности при использовании*

- электролитные нарушения, в частности гипокалиемия; важно принимать во внимание ситуации, которые могут быть связаны с гипокалиемией, способствующей наступлению проаритмических эффектов.
- перед введением амиодарона необходимо проводить коррекцию гипокалиемии.
- нежелательные эффекты, упомянутые ниже, обычно связаны с чрезмерными уровнями лекарственного препарата; их можно избежать или их тяжесть можно снизить путем тщательного подбора минимальной эффективной дозы.
- пациентам следует рекомендовать избегать воздействия солнечного света или использовать солнцезащитные средства во время лечения.
- у детей безопасность и эффективность амиодарона не была оценена посредством контролируемых клинических испытаний.
- в связи с возможным увеличением дефибриляции и/или порога стимуляции имплантируемых кардиодефибрилляторов или кардиостимуляторов, порог следует проверять перед началом лечения и несколько раз во время лечения амиодароном, а также всякий раз при корректировке дозы.

#### *Анестезия*

До операции анестезиолога необходимо проинформировать о том, что пациент лечится амиодароном.

Длительное лечение амиодароном может увеличивать гемодинамический риск, связанный с общей или местной анестезией в плане нежелательных эффектов. Нежелательные эффекты включают в частности брадикардию, гипотензию, снижение минутного сердечного выброса и нарушения проводимости. Более того, некоторые случаи острой дыхательной недостаточности были отмечены у пациентов, лечившихся амиодароном, непосредственно в послеоперационном периоде. Следовательно, рекомендуется, чтобы за данными пациентами проводился тщательный мониторинг во время искусственной вентиляции легких.

#### *Беременность*

В доклинических исследованиях не было доказано каких-либо тератогенных эффектов. Отсутствие тератогенных эффектов в доклинических исследованиях не гарантирует подобных эффектов у людей. На сегодняшний день было доказано, что вещества, вызывающие мальформации у людей, являются тератогенными у животных во время исследований, проведенных надлежащим образом на двух видах.

В клиническом контексте в наличии нет достаточного количества релевантных данных для оценки возможного тератогенного эффекта амиодарона при его введении во время первого триместра беременности.

В связи с тем, что щитовидная железа плода начинает связывать йод с 14 недели аменореи, никакие эффекты на щитовидную железу плода не ожидаются в случае раннего введения.

Перегрузка йодом в связи с использованием данного лекарственного препарата вне данного периода может вызывать биологический или даже клинический гипотиреоз плода (струма).

Следовательно, использование данного лекарственного препарата противопоказано, начиная со 2-го триместра беременности.

#### *Лактация*

Амиодарон и его метаболит вместе с йодом выделяются в грудное молоко в концентрациях, превышающих концентрации в материнской плазме. В связи с риском гипотиреоза у новорожденного младенца грудное вскармливание противопоказано у пациентов, получающих лечение с использованием данного лекарственного препарата.

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

Следует соблюдать осторожность при выполнении действий, требующих повышенного внимания.

## **Передозировка**

*Симптомы:* синусовая брадикардия, желудочковая аритмия, в т.ч. пируэтная желудочковая тахикардия, печеночная недостаточность.

*Лечение:* симптоматическое. Принимая во внимание кинетический профиль препарата, рекомендуется кардиомониторинг в течение 1 месяца.

Амиодарон и его метаболиты не выводятся при диализе.

## **Форма выпуска и упаковка**

По 10 таблеток помещают в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

## **Условия хранения**

Хранить в сухом месте при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

## **Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности.

## **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

## **Производитель**

ХИНОИН Завод Фармацевтических и Химических Продуктов ЗАО, Венгрия

*Адрес местонахождения:*

2112 Veresegyhaz, Levai u.5, Hungary

## **Владелец регистрационного удостоверения**

Санofi-Авентис, Франция

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

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

Республика Казахстан,

050016, Алматы, ул. Кунаева 21 Б

телефон: 8 (727) 244-50-96

факс: 8 (727) 258-25-96

e-mail: quality\_info@sanofi.com

## Холестерин не является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний

Употребление продуктов, содержащих большое количество холестерина, например куриных яиц, не приводит к повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний – к такому выводу в ходе нового исследования пришли ученые из Университета Восточной Финляндии (University of Eastern Finland) в Куопио. Результаты работы представлены в «American Journal of Clinical Nutrition».

Известно, что у большинства людей употребление продуктов, богатых холестерином, незначительно повышает уровень последнего в сыворотке крови. Именно вследствие этого большинство специалистов не рассматривают повышенное содержание холестерина в рационе питания как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и не рекомендуют в профилактических целях ограничивать количество потребляемого холестерина. Однако у носителей аллеля аполипопротеина Е (АроЕ) 4-го типа, ассоциированного со значительным изменением метаболизма холестерина, влияние жирной пищи на уровень последнего в сыворотке значительно выше, чем у среднестатистического представителя популяции. В ходе предыдущих исследований стало известно, что данный генетический вариант, который является наследственным, широко распространен среди жителей Финляндии и выявлен у 1/3 населения страны.

В ходе данной работы ученые оценили диетологические особенности 1032 мужчин (возраст – 42-60 лет), участвовавших в исследовании по изучению факторов риска развития ишемической болезни сердца и не имеющих в период 1984-1989 гг. патологий сердечно-сосудистой системы в анамнезе. За период наблюдения, соста-

вивший 21 год, у 230 человек диагностирован инфаркт миокарда, 32,5% из которых, согласно генетическому анализу, являлись носителями аллеля АроЕ4. Проанализировав данные исследования, ученые пришли к выводу, что большое количество холестерина в рационе питания не приводит к повышению риска развития инфаркта миокарда ни у носителей аллеля АроЕ 4, ни у представителей общей популяции. В частности, употребление куриных яиц, которые являются одним из основных источников холестерина, не ассоциировано со статистически значимым повышением вероятности возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Ученые отметили, что в ходе работы они не оценивали влияние потребления большого количества продуктов, содержащих холестерин, на процессы, приводящие к утолщению стенок магистральных сосудов, например сонной артерии.

Авторы исследования резюмировали, что полученные результаты являются доказательством того, что диета с высоким уровнем холестерина или частое употребление продуктов, его содержащих, например куриных яиц, не повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний даже у людей с генетически детерминированными нарушениями холестерина обмена. В то же время они отметили, что в рационах питания участников работы средний уровень холестерина составлял 520 мг/сут, что соответствует употреблению одного куриного яйца в сутки, и потому экстраполировать полученные результаты на группы пациентов с другими диетологическими привычками будет некорректно.

University of Eastern Finland (2016) High-cholesterol diet, eating eggs do not increase risk of heart attack, not even in persons genetically predisposed, study finds. ScienceDaily, February 11 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2016/02/160211083044.htm>).

Virtanen J.K., Mursu J., Virtanen H.E.K. et al. (2016) Associations of egg and cholesterol intakes with carotid intima-media thickness and risk of incident coronary artery disease according to apolipoprotein E phenotype in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. Am. J. Clin. Nutr., February 10

Котикович Ю.С.

## Зеленый чай против ревматоидного артрита

Вещество, входящее в состав зеленого чая, может стать основой препарата для лечения ревматоидного артрита. Речь идет об эпигаллокатехине-3-галлате (epigallocatechin-3-gallate), одном из компонентов зеленого чая, обладающим противовоспалительным действием.

Салах-уддин Ахмед (Salahuddin Ahmed) и другие исследователи из Вашингтонского университета (Washington State University) выделили из зеленого чая вещество, с помощью которого работали эффективно работающую систему

доставки лекарственного средства к месту опухоли.

Эпигаллокатехин-3-галлат по мнению авторов способен справиться с болями в суставах, снизить уровень воспаления и предотвратить повреждения хрящевой и костной тканей. Исследователи уже провели испытания соединения на животных, страдающих ревматоидным артритом, которые в течение 10 дней получали эпигаллокатехин-3-галлат. Это привело к существенному снижению выраженности симптомов заболевания, в частности уменьшению отека голеностопа. Они показали, что соединение связывается с сигнальным белком TAK1, участвующим в запуске воспалительных реакций при ревматоидном артрите.

Источник: Compound in green tea found to block rheumatoid arthritis Researchers at Washington State University in Spokane have identified a potential new approach to combating the joint pain, inflammation and tissue damage caused by rheumatoid arthritis.

Eurek Alert; Medportal.ru



**ПОДКОЖНОЕ  
ВВЕДЕНИЕ**



**ОДИН  
РАЗ В МЕСЯЦ**

**Торговое название**

Симпони®

**МНН**

Голимумаб

**Показания к применению**

**Ревматоидный артрит (РА)** Симпони® в комбинации с метотрексатом (МКТ) показан для применения в качестве:

- терапии умеренного и тяжелого активного ревматоидного артрита у взрослых, у которых отмечается неудовлетворительный ответ на терапию болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП), включая метотрексат

- терапии тяжелого, активного и прогрессирующего ревматоидного артрита у взрослых, которых ранее не получали терапию метотрексатом

Показано, что Симпони® в комбинации с метотрексатом снижает частоту прогрессирования патологии суставов, что было продемонстрировано при помощи рентгенографии, и улучшает их функциональное состояние.

**Псориатический артрит (ПА)** Симпони®, в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом, показан для лечения активного и прогрессирующего псориатического артрита у взрослых, у которых ранее отмечался неудовлетворительный ответ на болезнь-модифицирующую антиревматическую терапию (БМАРП). Показано, что Симпони® снижает частоту прогрессирования патологии периферических суставов, что было продемонстрировано при помощи рентгенографии у пациентов с подтипами заболевания с симметричным вовлечением множества суставов, а также улучшает функциональное состояние.

**Анкилозирующий спондилит (АС)** Симпони® показан для лечения тяжелого активного анкилозирующего спондилита у взрослых, у которых отмечался неудовлетворительный ответ на традиционную терапию.

**Язвенный колит (ЯК)** Симпони® показан для лечения язвенного колита умеренной и тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов, имеющих недостаточный ответ или непереносимость предыдущей терапии, или требующих постоянной терапии глюкокортикостероидами, для:

- индукции и поддержания клинического ответа;
- эндоскопически подтвержденного улучшения состояния слизистой во время индукции;
- индукции клинической ремиссии;
- достижения и поддержания клинической ремиссии при успешной индукции.

**Способ применения и дозы**

Терапию Симпони® необходимо начинать и проводить под контролем

квалифицированных врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и язвенного колита.

**Дозирование**

**Ревматоидный артрит** Симпони® в дозе 50 мг вводится подкожно один раз в месяц, в один и тот же день месяца. Симпони® необходимо применять в комбинации с метотрексатом.

**Псориатический артрит** Симпони® в дозе 50 мг вводится подкожно один раз в месяц, в один и тот же день месяца.

**Анкилозирующий спондилит** Симпони® в дозе 50 мг вводится подкожно один раз в месяц, в один и тот же день месяца.

**Язвенный колит Начальная терапия** Симпони® назначается в начальной дозе 200 мг (4 инъекции по 50 мг) с последующим введением 100 мг (2 инъекции по 50 мг) через 2 недели.

**Поддерживающее лечение У пациентов с массой тела менее 80 кг** назначается в дозе 50 мг через 4 недели после последней инъекции и затем каждые 4 недели.

**Побочные действия**

**Очень часто (>1/10)** инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит, фарингит, ларингит и ринит)

**Часто (>1/100, <1/10)** бактериальные инфекции (такие как целлюлит), вирусные инфекции (такие как грипп и герпес), бронхит, синусит, поверхностные грибковые инфекции; анемия; аллергические реакции (бронхоспазм, гиперчувствительность, крапивница), положительная реакция на аутоиммунные антитела; депрессия, бессонница; головокружение, головная боль; гипертензия; диспепсия, боль в животе; повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспаратаминотрансферазы. В целом, эти повышения были бессимптомными; данные явления уменьшались или регрессировали на фоне продолжения терапии голимумабом или прекращения терапии либо модификации сопутствующей терапии; зуд, сыпь; лихорадка, астения, реакции в месте инъекции (такие как покраснение в месте инъекции, крапивница, уплотнение, боль, кровоподтек, зуд, раздражение и парестезия), нарушение заживления, дискомфорт в грудной клетке

**Противопоказания**

гиперчувствительность к активному веществу или любым вспомогательным веществам; туберкулез (ТБ) в активной форме или другие тяжелые инфекции, например сепсис и оппортунистические инфекции; умеренная или тяжелая сердечная недостаточность (NYHA класса III/IV); злокачественные новообразования; детский возраст до 18 лет; беременность и нежелание соблюдения контрацепции; период лактации.

**Особые указания**

**Фертильность, беременность и лактация**

**Женщины репродуктивного возраста** Женщины репродуктивного возраста должны соблюдать адекватные меры по контрацепции для предотвращения беременности, а также продолжать их соблюдение в течение не менее 6 месяцев после последнего введения голимумаба. **Беременность** Вследствие ингибирования ФНО-α введение голимумаба во время беременности может повлиять на иммунный ответ у новорожденных. В исследованиях на животных не отмечалось прямых или непрямых отрицательных эффектов в отношении беременности, развития эмбриона/плода, родов или постнатального развития. Применение голимумаба во время беременности не рекомендуется. Назначать препарат во время беременности следует только по крайней необходимости. **Грудное вскармливание** Отсутствуют данные о проникновении голимумаба в молоко человека и его абсорбции в системный кровоток после приема внутрь. Было показано, что голимумаб проникает в грудное молоко у обезьян. Поскольку у женщин с молоком экскретируются иммуноглобулины, грудное вскармливание на фоне терапии голимумабом, а также в течение не менее 6 месяцев после окончания терапии, не рекомендуется. **Фертильность** Исследований фертильности у животных на фоне введения голимумаба не проводилось. При исследовании фертильности у мышей на фоне введения аналогичных антител, которые селективно ингибируют функциональную активность ФНО-α, не отмечалось значительного влияния на фертильность.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте при температуре от 2 °C до 8 °C. Не замораживать! Не встряхивать! Хранить в недоступном для детей месте!

**Перед назначением и применением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.**

## Какая диета наиболее эффективна при подагре?

Диета с употреблением продуктов с низким гликемическим индексом, например бобовых культур, молочных изделий или некоторых видов фруктов, помогает предотвратить развитие подагры или уменьшить количество ее приступов. Это подтверждают результаты исследования специалистов отделения общей внутренней медицины Больницы Джона Хопкинса (Johns Hopkins Hospital), Балтимор, США, опубликованные на страницах журнала «Arthritis & Rheumatology».



«Большинство рекомендаций, касающихся диеты при подагре, базируется на данных обсервационных исследований или клинических случаев. Клинические испытания с участием пациентов с гиперурикемией и подагрой являются большой редкостью, – комментирует полученные результаты руководитель исследования Стефан П. Юрасчек (Stephen P. Juraschek). – Несмотря на то что мы не ориентировались на пациентов с подагрой или гиперурикемией, результаты исследования продемонстрировали, что диета, при которой человек употребляет продукты с низким гликемическим индексом и высоким содержанием углеводов, умеренно снижает уровень мочевой кислоты. В дальнейшем необходимы исследования этого вопроса с вовлечением когорты лиц с гиперурикемией и подагрой, но уже сегодня можно рекомендовать описанную диету с целью снижения уровня мочевой кислоты».

Ученые отметили, что согласно результатам их исследования низкий гликемический индекс употребляемых продуктов имел незначительное влияние на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, уровень липидов в плазме крови и артериального давления. Однако он играл важную роль в процессах внутри-

клеточного метаболизма, в частности влиял на синтез мочевой кислоты – продуктов распада пуринов, синтезированных на основе продуктов пентозофосфатного пути. Возможно, эти изменения вызывают нарушения экспрессии генов и функционирования клеток, которые запускают процессы, связанные с развитием метаболического синдрома.

В своей работе специалисты проанализировали данные 163 взрослых пациентов обоего пола (около 50% – афро-американцы) с увеличенной массой тела или ожирением, которые не имели диагностированных заболеваний сердечно-сосудистой системы на момент включения в исследование. Данные были получены в рандомизированном перекрестном клиническом исследовании OmniCarb. Средний уровень мочевой кислоты у пациентов составлял 4,7 мг/дл. Показатели около 5% участников соответствовали критериям гиперурикемии, при этом у 56% регистрировали ожирение, а 26% пациентов имели повышенное артериальное давление, однако не получали антигипертензивной терапии.

Участников разделили на несколько групп, согласно рекомендованной диете, которой они придерживались в течение 5 нед с 2-кратным измерением интересующих показателей. Первый вариант диеты подразумевал употребление продуктов с высоким гликемическим индексом ( $\geq 65$ ) и большой долей углеводов, второй – низким гликемическим индексом ( $\leq 45$ ) и малым содержанием углеводов, третий – низким гликемическим индексом и большой долей углеводов. Диета с малой долей углеводов подразумевала увеличение количества употребляемого белка. Уровень мочевой кислоты измеряли в начале исследования и после каждого из 2 этапов.

Наибольшую эффективность в контексте снижения уровня мочевой кислоты отмечали у пациентов, следовавших третьей диете. Употребление продуктов с низким гликемическим индексом и низким содержанием углеводов способствовало снижению мочевой кислоты на 0,24 мг/дл, при низком гликемическом индексе и высоком содержании углеводов – 0,17 мг/дл. С другой стороны, снижение употребления углеводов на фоне высокого гликемического индекса повышало уровень мочевой кислоты на 0,1 мг/дл и не влияло на ее содержание при условии низкого гликемического индекса.

Таким образом, гликемический индекс более значим для коррекции уровня мочевой кислоты, чем количество употребляемых углеводов.

Juraschek S.P., McAdams-Demarco M., Gelber A.C. et al. (2015) Effects of lowering glycemic index of dietary carbohydrate on plasma uric acid: The OmniCarb Randomized Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.*, December 4 [Epub ahead of print].

Kelly J.C. (2016) Lowering dietary glycemic index reduces plasma uric acid. *Medscape Medical News*, January 13 ([http://www.medscape.com/viewarticle/857145#vp\\_1](http://www.medscape.com/viewarticle/857145#vp_1)).

Антонюк А.  
www.umj.com.ua

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

# МОВАЛИС®

### Торговое название

МОВАЛИС®

### Международное непатентованное название

Мелоксикам

### Лекарственная форма

Раствор для внутримышечного введения  
15 мг/1,5 мл

### Состав

1,5 мл раствора для внутримышечного введения содержит  
**активное вещество** – мелоксикам 15 мг,  
**вспомогательные вещества:** меглумин (N-метил-D-глюкамин), глюкофурил, плуруник Ф68 (Полоксамер 188), натрия хлорид, глицин, натрия гидроксид, вода для инъекций.

### Описание

Прозрачный желтовато-зеленоватого цвета раствор

### Фармакотерапевтическая группа

Нестероидные противовоспалительные препараты. Оксикамы.  
Мелоксикам.  
Код АТХ М01АС06

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

Мелоксикам полностью абсорбируется после внутримышечного введения. Относительная биодоступность по сравнению с биодоступностью при приеме внутрь составляет почти 100%. Поэтому при переходе с инъекционной на пероральные формы подбора дозы не требуется. После введения 15 мг препарата внутримышечно пиковая концентрация в плазме, составляющая 1,6–1,8 мкг/мл, достигается через 60–96 мин.

**Распределение.** Мелоксикам интенсивно связывается с белками плазмы, особенно с альбуминами (99%). Проникает в синовиальную жидкость, где концентрация его составляет примерно 50% от концентрации в плазме. Объем распределения низкий, составляет в среднем 11 л, индивидуальные различия составляют 7–20%.

**Биотрансформация.** Мелоксикам подвергается значительной биотрансформации в печени. В моче определены четыре различных метаболита, неактивных в фармакодинамическом отношении. Основной метаболит (5'-карбоксимелоксикам (60% от величины дозы)) образуется путем окисления промежуточного метаболита (5'-гидроксиметилмелоксикама (9% от величины дозы)). В образовании двух других метаболитов, составляющих 16% и 4% от величины дозы препарата, вероятно, принимает участие пероксидаза.

**Выведение.** Мелоксикам выводится в равной степени через кишечник и почки, в неизменном виде – 5% от суточной дозы через кишечник, в моче в неизменном виде препарат обнаруживается только в следовых количествах.

Период полувыведения варьирует от 13 до 25 часов после введения. Общий плазменный клиренс составляет 7–12 мл/мин.

**Линейность/нелинейность фармакокинетики.** Мелоксикам демонстрирует линейную фармакокинетику в дозах 7,5 мг – 15 мг при приеме внутрь или внутримышечном введении.

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

#### Почечная/печеночная недостаточность

Печеночная недостаточность, а также почечная недостаточность от легкой до умеренной степени тяжести существенного влияния на фармакокинетику мелоксикама не оказывают. При терминальной почечной недостаточности увеличение объема распределения может привести к повышению концентрации свободного мелоксикама.

#### Лица пожилого возраста

Пожилые мужчины имеют фармакокинетические параметры, сходные с параметрами молодых мужчин.

Пожилые женщины имеют более высокие значения АUC и более длительный период полувыведения по сравнению с пациентами молодого возраста.

#### Фармакодинамика

МОВАЛИС – нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) из класса еноловой кислоты, оказывающее противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действие. Механизм действия вышеперечисленных эффектов состоит в способности МОВАЛИСА ингибировать биосинтез простагландинов, являющихся медиаторами воспаления.

Механизм действия связан с преимущественно селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – специфического фермента, участвующего в развитии процессов воспаления. Считается, что ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает терапевтический эффект НПВП, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может быть причиной побочных действий со стороны желудка и почек. Селективность мелоксикама в отношении ЦОГ-2 подтверждена в различных тест-системах, как *in vitro*, так и *in vivo*.

Частота перфораций в верхних отделах ЖКТ, язв и кровотечений, которые связывались с применением мелоксикама, была низкой и зависела от величины дозы препарата.

### Показания к применению

начальный период лечения и краткосрочная симптоматическая терапия:

- болевого синдрома при остеоартрите (артрозе, дегенеративном заболевании суставов)
- ревматоидного артрита
- анкилозирующего спондилоартрита

### Способ применения и дозы

Внутримышечное введение МОВАЛИСА показано только в течение первых нескольких дней лечения (от 3 до 5 дней в зависимости от тяжести состояния). Для последующего лечения следует принимать таблетки. Вероятность нежелательных реакций увеличивается вместе с

дозой и продолжительностью воздействия, поэтому следует использовать наименьшую возможную продолжительность и минимальную эффективную суточную дозу.

Общую суточную дозу МОВАЛИСА следует принимать однократно. Максимальная рекомендуемая суточная доза МОВАЛИСА независимо от формы выпуска составляет 15 мг.

**Болевой синдром при остеоартрите:** 7,5 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 15 мг/сут.

**Ревматоидный артрит:** 15 мг/сут. В соответствии с терапевтической реакцией дозу можно уменьшить до 7,5 мг/сут.

**Анкилозирующий спондилоартрит:** 15 мг/сут. В соответствии с терапевтической реакцией дозу можно уменьшить до 7,5 мг/сут.

**Особые группы пациентов.**

У пациентов с повышенным риском развития нежелательных реакций, например, желудочно-кишечными заболеваниями или факторами риска для сердечно-сосудистых заболеваний, лечение следует начинать в дозе 7,5 мг/сут. При незначительном или умеренном снижении функции почек (клиренс креатинина снижен не более чем на 25 мл/мин. от нормы) снижение дозы не требуется. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек, не находящимся на гемодиализе, МОВАЛИС противопоказан.

Максимальная суточная доза МОВАЛИСА в ампулах у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, не должна превышать 7,5 мг. Начальная доза у пациентов с повышенным риском побочных эффектов составляет 7,5 мг/сут.

Введение МОВАЛИСА осуществляется путем **глубоких внутримышечных инъекций.**

**Внутривенное введение препарата МОВАЛИС запрещено.**

Учитывая возможную несовместимость, содержимое ампулы не следует смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами!

### Побочные действия

Нежелательные явления приведены ниже с использованием следующей классификации: очень часто  $\geq 1/10$ , часто  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ , не часто  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ , редко  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ , очень редко  $< 1/10000$ , не известно – не может быть определено из доступных данных.

**Расстройства кровеносной и лимфатической систем**

**Нечасто:**

- анемия

**Редко:**

- изменение формулы крови (включая изменение лейкоцитарной формулы), лейкопения, тромбоцитопения
- цитопения (при одновременном применении потенциально миелотоксических лекарственных средств, в частности метотрексата)

**Расстройства иммунной системы**

**Нечасто:**

- другие реакции гиперчувствительности немедленного типа

*Редко:*

- анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции

#### Психиатрические расстройства

*Редко:*

- изменение настроения

*Неизвестно:*

- спутанность сознания, нарушение ориентации

#### Расстройства нервной системы

*Часто:*

- головная боль

*Неизвестно:*

- головокружение
- сонливость

#### Офтальмологические расстройства

*Редко:*

- конъюнктивит, нарушение зрения, в т.ч. нечеткость зрения

#### Расстройства органов слуха

*Нечасто:*

- головокружение

*Редко:*

- шум в ушах

#### Сердечные расстройства

*Редко:*

- сердцебиение

#### Сосудистые расстройства

*Нечасто:*

- повышение артериального давления, чувство прилива крови к лицу

#### Расстройства органов дыхания

*Редко:*

- острое развитие бронхиальной астмы у пациентов с аллергией к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП

#### Желудочно-кишечные расстройства

*Часто:*

- боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота

*Нечасто:*

- скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, гастрит
- запор, метеоризм, отрыжка, стоматит

*Редко:*

- гастродуоденальная язва, колит, эзофагит

*Очень редко:*

- перфорация желудочно-кишечного тракта (возможен летальный исход)

#### Расстройства гепатобилиарной системы

*Нечасто:*

- преходящие изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или билирубина)

*Очень редко:*

- гепатит

#### Дерматологические расстройства

*Нечасто:*

- зуд, ангиоэдема

*Редко:*

- токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница

*Очень редко:*

- буллезные дерматиты, мультиформная эритема, сыпь

*Неизвестно:*

- фотосенсибилизация

#### Расстройства мочеполовой системы

*Нечасто:*

- изменения показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови)

*Очень редко:*

- острая почечная недостаточность
- затруднение при мочеиспускании, острая задержка мочи

#### Расстройства со стороны репродуктивной системы:

*Неизвестно:*

- женское бесплодие, задержка овуляции

#### Общие расстройства и местные реакции

*Часто:*

- отечность в месте введения, болезненные ощущения в месте введения

*Нечасто:*

- отеки

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к мелоксикаму или любому другому компоненту препарата
- признаки астмы, носовых полипов, ангионевротического отека или крапивницы при совместном использовании ацетилсалициловой кислоты или других НПВП в анамнезе
- периоперационная боль в области установки трансплантата для шунтирования коронарной артерии (ТШКА)
- эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки/перфорация в фазе обострения или недавно перенесенные
- острые воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит в фазе обострения, болезнь Крона)
- тяжелая печеночная недостаточность
- тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ)
- язвенное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенное цереброваскулярное кровотечение или другие геморрагические заболевания
- декомпенсированная сердечная недостаточность
- одновременный прием антикоагулянтов, учитывая возможный риск развития внутримышечной гематомы
- беременность, грудное вскармливание
- детский и подростковый возраст до 18 лет

### Лекарственные взаимодействия

- Другие ингибиторы синтеза простагландинов (ИСП), включая кортикостероиды или салицилаты (ацетилсалициловую кислоту): одновременное назначение ИСП не рекомендуется, так как синергическое взаимодействие может увеличить риск развития изъязвления или желудочно-кишечного кровотечения.
- Пероральные антикоагулянты, гепарин, тромболитики: повышенный риск развития кровотечения. Если избежать совместного назначения препаратов не удастся, необходимо тщательно контролировать действие антикоагулянтов на коагуляцию.
- Антиагреганты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): повышенный риск развития кровотечения из-за снижения функции тромбоцитов.
- Литий: сообщалось, что НПВП повышают уровень лития в плазме крови. Одновременное назначение не рекомендуется. Если избежать совместного применения не удастся, необходимо определять уровень лития в плазме в начале и конце лечения, а также после изменения дозы МОВАЛИСА.
- Метотрексат: НПВП снижают канальцевую секрецию метотрексата, тем самым увеличивая концентрацию метотрексата в плазме. По этой причине для пациентов, принимающих метотрексат в высоких дозах (более 15 мг/неделю), сопутствующее применение НПВП не рекомендуется. Риск взаимодействия НПВП и метотрексата следует рассматривать и у пациентов, принимающих метотрексат в низких дозах, особенно у пациентов с нарушениями функции почек. В случае необходимости комбинированного лечения следует контролировать формулу крови и функцию почек. Следует проявлять осторожность при совместном приеме НПВП и метотрексата в течение 3 дней, когда уровень метотрексата в плазме может увеличиваться и привести к усилению токсичности.
- Контрацепция: имеются сообщения о том, что НПВП снижают эффективность внутриматочных контрацептивов.
- Диуретики: при лечении НПВП имеется потенциальная возможность развития острой почечной недостаточности у пациентов с дегидратацией. Пациенты, принимающие МОВАЛИС в сочетании с диуретиками, должны получать достаточное количество жидкости, необходимо проверить функцию почек перед началом терапии МОВАЛИСОМ.
- Антигипертензивные средства (напр., бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [АПФ], вазодилаторы, диуретики): во время лечения НПВП отмечалось снижение эффективности антигипертензивных препаратов вследствие блокирования простагландинов-вазодилаторов.
- Совместное применение НПВП и антагонистов рецепторов ангиотензина II (также, как и ингибиторов АПФ) усиливает эффект снижения гломерулярной фильтрации. У пациентов с нарушением функции почек – это может привести к развитию острой почечной недостаточности.
- Холестирамин связывает мелоксикам в желудочно-кишечном тракте, что приводит к ускоренному выведению препарата из организма.
- Циклоспорины: НПВП могут опосредованно через почечные простагландины усиливать нефротоксичность циклоспоринов. Во время совместного назначения этих препаратов необходимо осуществлять контроль функции почек.
- Пеметрексед: Для сопутствующего применения мелоксикама с пеметрекседом у пациентов с клиренсом креатинина от 45 до 79 мл/мин. прием мелоксикама следует приостановить за 5 дней до приема, в день приема и через 2 дня после приема пеметрекседа. Если комбинация мелоксикама с пеметрекседом является необходимой, пациентов следует тщательно контролировать, особенно на предмет миелосупрессии и желудочно-кишечных нежелательных реакций. У пациентов с клиренсом креатинина ниже 45 мл/мин. сопутствующее применение мелоксикама с пеметрекседом не рекомендуется.
- Мелоксикам почти полностью выводится за счет метаболизма в печени, который примерно на две трети опосредован ферментами цитохрома (СYP) P450 (основной путь CYP2C9 и минорный путь CYP3A4) и на одну треть – другими путями, например, пероксидазным окислением. Следует принимать во внимание возможность фармакокинетических взаимодействий при одновременном

введении мелоксикама и препаратов, заведомо ингибирующих или метаболизирующихся СYP2C9 и/или СYP3A4. Взаимодействие, опосредованное СYP2C9, можно ожидать в комбинации с такими лекарственными средствами, как пероральные антидиабетические препараты (производные сульфонилмочевины, нагтеглинид); это взаимодействие может привести к повышению уровня этих препаратов и мелоксикама в плазме.

Пациентов, принимающих мелоксикам и препараты сульфонилмочевины или нагтеглинид, следует тщательно контролировать на предмет гипогликемии.

Никаких фармакокинетических лекарственных взаимодействий не было выявлено при одновременном назначении мелоксикама и антацидов, циметидина, дигоксина, фуросемида.

## Особые указания

**МОВАЛИС в ампулах не предназначен для внутривенного введения!**

Как и при применении других НПВП, при лечении в любое время может возникнуть потенциально смертельное желудочно-кишечное кровотечение, изъязвление или перфорация как с наличиемстораживающих симптомов или серьезными желудочно-кишечными нарушениями в анамнезе, так и без них. Последствия таких нарушений, как правило, более серьезны у пожилых людей.

Следует проявлять осторожность при лечении больных с желудочно-кишечным заболеванием в анамнезе. Следует контролировать пациентов с желудочно-кишечными симптомами. МОВАЛИС следует отменить при возникновении пептической язвы или желудочно-кишечного кровотечения.

В связи с применением МОВАЛИСА изредка сообщалось о серьезных кожных реакциях (некоторые из которых приводили к смертельному исходу), в том числе эксфолиативном дерматите, синдроме Стивенса-Джонсона и токсическом эпидермальном некролизе. Наибольший риск этих реакций у пациентов, по-видимому, имеет место в начале терапии, причем в большинстве случаев реакция проявляется в течение первого месяца лечения. Прием МОВАЛИСА следует прекратить при первом появлении кожной сыпи, поражений слизистых или любом другом признаке гиперчувствительности.

НПВП могут повысить риск развития серьезных сердечно-сосудистых тромботических заболеваний, инфаркта миокарда и инсульта, которые могут привести к смерти. Этот риск может увеличиться вместе с продолжительностью терапии. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний могут подвергаться большему риску.

НПВП ингибируют синтез простагландинов почек, которые играют вспомогательную роль в поддержании кровотока в почках. У пациентов с пониженным почечным кровотоком и объемом крови введение НПВП может вызвать выраженную почечную декомпенсацию; при прекращении терапии НПВП функция почек обычно восстанавливается до исходного состояния. Наибольшему риску подвержены пожилые люди, пациенты с обезвоживанием, с застойной сердечной недостаточностью, циррозом печени, нефротическим синдромом и выраженным заболеванием почек, пациенты, получающие сопутствующее лечение с применением диуретиков, ингибиторов АПФ или антагонистов рецептора ангиотензина II, или пациенты, подвергавшиеся обширному оперативному вмешательству, приведшему к ги-

поволеми. У таких больных в начале лечения следует тщательно контролировать функции почек, в том числе объем диуреза.

В редких случаях НПВП могут вызывать интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, ме-дуллярный некроз почек или нефротический синдром.

Доза МОВАЛИСА у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, не должна превышать 7,5 мг. Для пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек (т.е. у пациентов с клиренсом креатинина более 25 мл/мин.) снижение дозы не требуется.

Как и при применении других НПВП, иногда отмечается повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови или других параметров функции печени. В большинстве случаев эти эффекты представляли собой незначительное проходящее повышение параметров выше нормальных значений. Если такая аномалия является значительной или стойкой, прием МОВАЛИСА следует остановить и провести необходимое обследование пациента с последующим наблюдением.

Для больных с клинически стабильным циррозом печени снижение дозы не требуется.

Болезненные или ослабленные пациенты могут хуже переносить побочные эффекты, в этом случае необходим тщательный контроль. Как и при применении других НПВП, следует проявлять осторожность при лечении пожилых пациентов, которые с большей вероятностью страдают от нарушения функции почек, печени или сердца.

НПВП могут вызывать задержку натрия, калия и воды и мешать натрийуретическому действию диуретиков. В результате у пациентов, подверженных этим эффектам, может усилиться или обостриться сердечная недостаточность или гипертонзия. Для пациентов группы риска рекомендуется клинический мониторинг.

Мелоксикам, как и любой другой НПВП, может маскировать симптомы основного инфекционного заболевания.

*Фертильность, беременность и период лактации*

**Фертильность.** Применение мелоксикама, как и любого препарата, ингибирующего циклооксигеназу/синтез простагландинов, может отражаться на репродуктивной способности и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность.

Таким образом, для женщин, которые имеют трудности с зачатием или подвергаются исследованиям в связи с бесплодием, следует рассмотреть отмену приема мелоксикама.

**Беременность.** МОВАЛИС противопоказан во время беременности.

Ингибирование синтеза простагландинов может негативно сказаться на беременности и/или развитии эмбриона и плода. Данные эпидемиологических исследований указывают на повышенный риск выкидыша, пороков сердца и гастрошизиса после приема ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности.

Во время третьего триместра беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут подвергать плод:

- сердечно-легочной токсичности (с преждевременным закрытием боталлова протока и легочной гипертензией)
- нарушению функции почек, которое может прогрессировать до почечной недостаточности с маловодием;
- мать и плод в конце беременности;
- возможному увеличению времени кровотечения, эффекту антиагрегации, ко-

торый может возникнуть даже при очень низких дозах

- подавлению сокращений матки, приводящему к задержке или увеличению продолжительности родов.

**Период лактации.** Известно, что НПВП проникают в грудное молоко. Хотя специальные исследования МОВАЛИСА в этом отношении не проводились, следует избегать его применения у женщин, кормящих грудью.

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

Исследования влияния на способность управлять автомобилем и использовать механизмы не проводились. Тем не менее, пациентов следует проинформировать о возможном проявлении нежелательных эффектов, таких как нарушение зрения, в том числе нечеткость зрения, головокружение, сонливость, другие нарушения центральной нервной системы. В случае возникновения любого из указанных побочных эффектов пациенты должны избегать управления транспортными средствами и отказаться от работы с потенциально опасными механизмами.

## Передозировка

**Симптомы:** тошнота, рвота, боль в животе, усиление других побочных эффектов препарата.

**Лечение:** симптоматическое. Специфический антидот неизвестен. Во время клинических испытаний было показано, что холестирамин ускоряет выведение мелоксикама.

## Форма выпуска и упаковка

По 1,5 мл препарата разливают в ампулы из бесцветного стекла с кольцом желтого цвета и кольцом надлома ампулы.

По 3 ампулы помещают в пластмассовый поддон.

По 1 поддону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку.

## Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C, в защищенном от света месте.

Хранить в безопасном, недоступном для детей месте!

## Срок хранения

5 лет

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

## Условия отпуска из аптек

По рецепту

## Производитель

Берингер Ингельхайм Эспана С.А., Сан-Кугат-дель-Вальес, Испания

## Владелец регистрационного удостоверения

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Ингельхайм, Германия

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

Представительство «Берингер Ингельхайм Фарма Гес мБХ» в РК  
адрес: г. Алматы, 050008, пр-т Абая 52  
Бизнес-центр «Innova Tower», 7-й этаж  
тел: +7 (727) 250-00-77  
факс: +7 (727) 244-51-77  
E-mail:  
PV\_local\_Kazakhstan@boehringer-ingenheim.com



# МАГНЕ В<sub>6</sub> ПРЕМИУМ



## Управляй эмоциями!

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния: нервозность, раздражительность, легкие тревожные состояния, 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, заливая стаканом воды. *Взрослые:* 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды.

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

### ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Диарея, абдоминальная боль, кожные реакции, аллергические реакции.

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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

### УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта РК-ЛС-5-№004257 от 22.07.2011 действительно до 22.07.2016



SANOFI

www.sanofi.kz

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

г. Алматы, ул. Фурманова 187Б

Тел.: 8 (727) 244 50 96

Факс: 8 (727) 258 25 96

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ