

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Качество и доступность –
приоритеты системы
здравоохранения:**

- VIII Конгресс кардиологов Республики Казахстан
- III Съезд Казахстанского общества интервенционных кардиологов и рентгенхирургов
- I Конгресс по электрофизиологии и стимуляции сердца

Открыт Центр клинического наставничества Project ECHO

Лечение больных с сочетанием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – новые возможности

Диагностика и лечение врожденных пороков сердца



№ 11 (72), 2016

**Кардиология
Ревматология**



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, плуроник 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'-гидрокси-метил-мелоксикама (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 плазматический 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 существенно 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 AUC 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 вышеперечисленных эффектов состоит в способности МОВАЛИСА ингибировать биосинтез простагландинов, являющихся медиаторами воспаления.

Механизм действия связан 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 ампул 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 $< 10\ 000$, 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 транспланта 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 язв 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, пациентам 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 (CYP) P450 (основной путь CYP2C9 и минорный путь CYP3A4) и на одну треть – другими путями, например, пероксидным окислением. Сле-

дует принимать во внимание возможность фармакокинетических взаимодействий при одновременном введении мелоксикама и препаратов, заведомо ингибирующих или метаболизирующих CYP2C9 и/или CYP3A4. Взаимодействие, опосредованное CYP2C9, можно ожидать в комбинации с такими лекарственными средствами, как пероральные антидиабетические препараты (производные сульфонилмочевины, натеглинид); это взаимодействие может привести к повышению уровня этих препаратов и мелоксикама в плазме.

Пациентов, принимающих мелоксикам и препараты сульфонилмочевины или натеглинид, 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, язв 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, пораженной эпидермальной 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, пораженной слезистых или любым другим 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 гиповолемии. 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, медуллярный 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 гипертония. 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:

- сердечного-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:
- возможно увеличению времени кровотечения, эффекту антиагрегации, который 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 транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Исследования влияния на способность управлять автомобилем и использовать механизмы не проводились. Тем не менее, пациентов следует предупредить 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 аптеки

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

Уважаемые читатели!

Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный вопросам кардиологии и ревматологии.

Понимая всю важность данной проблемы, мы с первых страниц знакомим вас с материалами о прошедшем в июне в Алматы форуме кардиологов. Одной из веских причин проведения данного мероприятия одна из участниц конгресса обозначила так: «Перспективы здравоохранения в глобальном смысле невозможны без широкого международного сотрудничества, обмена опытом и интеграции усилий научной и практической медицинской общественности страны. Поэтому плодотворная работа данного форума способствует налаживанию и укреплению научных и профессиональных связей, выработке дальнейших направлений для развития взаимовыгодного сотрудничества во благо здоровья населения Казахстана».

Не оставили мы без внимания и осветили еще одно значимое событие – открытие Центра клинического наставничества Project ECHO для медицинских работников, суть которого заключается в том, что обучение врачей будет проводиться на основе клинического случая без отрыва от рабочего места, в режиме реального времени. Врачи независимо от дальности расстояния будут иметь возможность получить высококвалифицированную консультацию профессорско-преподавательского состава.

Вашему вниманию представлен Клинический протокол диагностики и лечения: Тромбоз легочной артерии.

В Клубе кардиологов рассматриваются перспективные возможности в лечении больных с сочетанием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Также вы сможете познакомиться с разнообразными статьями, в которых представлен опыт применения различных препаратов в лечении инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний. Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz.

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

**Приглашаем вас принять участие в IX Международном Конгрессе
«Человек и Лекарство – Казахстан» – 2016.**

Конгресс будет проходить в следующих городах Казахстана:

26-27 октября в г. Алматы

28 октября в г. Шымкенте

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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

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

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
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)
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нұртолқын

Журналисты:
Гленчиева Нағима, Рахметова Айгүль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гулжанат, 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. Сапиева, 30а/3

СОДЕРЖАНИЕ

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Качество и доступность – приоритеты системы здравоохранения:	6
• VIII Конгресс кардиологов Республики Казахстан	
• III Съезд Казахстанского общества интервенционных кардиологов и рентгенхирургов	
• I Конгресс по электрофизиологии и стимуляции сердца	
Открыт Центр клинического наставничества Project ECHO	11

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Тромбоэмболия легочной артерии.....	17
---	----

ОБЗОРЫ

Клопидогрел – терапия, основанная на надежных клинических данных. <i>В. Хрибар</i>	29
Хроническая сердечная недостаточность: особенности клинических проявлений в пожилом возрасте. <i>В.Н. Ларина, Б.Я. Барт</i>	34
Сердечно-сосудистые заболевания – проблема номер один современной России	39

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Влияние препарата магния на аритмогенез, морфо-функциональные параметры сердца и уровни оксипролинемии у больных инфарктом миокарда с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. <i>Е.П. Мирошниченко</i>	46
Non-invasively estimated left atrial stiffness is associated with short-term recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. <i>Paolo Nicola Marino, Lara Baduena, Eraldo Occhetta, Gabriele Dell’Era, Tamas Erdei, Alan G. Fraser,</i>	56
Эффективность оригинального периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией: результаты региональной программы «ПРИЗНАНИЕ». <i>Е.В. Филиппов</i>	66
Современные возможности лечения сосудистых когнитивных расстройств. <i>Г.А. Дуцанова, Г.А. Мустапаева, Э.Т. Зульф리카рова, С.А. Чумаков</i>	74

КЛУБ КАРДИОЛОГОВ: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Лечение больных с сочетанием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – новые возможности. <i>Н.Б. Перепеч</i>	78
---	----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Панникулиты: современные аспекты диагностики. <i>Б.С. Белов, О.Н. Егорова, О.В. Пушкова, Н.М. Савушкина, С.Г. Раденска-Лоповок</i>	86
--	----

КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ: ОСТЕОАРТРОЗ КОЛЕННОГО СУСТАВА – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Обзор применения глюкозамина при остеоартрозе коленного сустава: почему патентованный кристаллический глюкозамина сульфат должен быть дифференцирован от других глюкозаминов с целью аксимизации клинического результата. <i>Е.Дж. Кухари, В. Коваленко, С. Сзанто, О. Брюйер, С. Купер, Ж.-И. Реджинстер</i>	94
---	----

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Ривароксабан при неклапанной фибрилляции предсердий: проспективные исследования и клиническая практика. <i>А.В. Фонякин</i>	105
Диагностика и лечение врожденных пороков сердца. <i>В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, С.С. Байманкулов</i> ...	112
Бренды и генерики – мифы и реальность. <i>И.А. Зупанец, Н.П. Безуглая</i>	116

НОВОСТИ.....	120
--------------	-----

Качество и доступность – приоритеты системы здравоохранения: VIII Конгресс кардиологов Республики Казахстан, III Съезд Казахстанского общества интервенционных кардиологов и рентгенхирургов, I Конгресс по электрофизиологии и стимуляции сердца

Ежегодный форум, прошедший 15–17 июня 2016 г. в Алматы, объединил три важнейших мероприятия, посвященных деятельности кардиологов, рентгенхирургов и электрофизиологов, и собрал около 400 человек. Организаторами мероприятия выступили Министерство здравоохранения и социального развития РК, Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Научно-Исследовательский Институт Кардиологии и Внутренних Болезней МЗСР РК», Ассоциация кардиологов РК, Казахстанское общество аритмологов, Казахстанское общество интервенционных кардиологов и рентгенхирургов.



В приветственном слове к форуму министр здравоохранения и соцразвития РК **Т. Дуйсенова** отметила, что Казахстан последовательно проводит модернизацию социальной сферы, в рамках которой завершилась реализация госпрограммы развития здравоохранения «Саламатты Қазақстан»

на 2011–2015 гг., результатом которой стало увеличение продолжительности жизни, снижение общего уровня смертности, включая материнскую и младенческую, повысилась доступность населения к программе бесплатной медицинской помощи (ГОБМП), эффективность лекарственного обеспечения.

В этом году министерство приступило к реализации новой государственной программы 2016–2019 гг., которая является логическим продолжением предыдущей и направлена на дальнейшее углубление и преобразование системы здравоохранения страны. В рамках этой программы предусмотрено управление заболеваниями, при которых в лечении хронических заболеваний задействованы сами пациенты, с целью снижения уровня госпитализаций, уменьшения очередности и увеличения обоснованности лекарственных назначений. Одним из ключевых направлений программы является формирование интегрированного оказания медицинской помощи по пяти нозологиям – острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, травмы, беременность и родовспоможение – а также повышение качества и преемственности медицинской помощи на всех уровнях здравоохранения. Это позволит снизить смертность и инвалидизацию от заболеваний, обеспечить равный доступ населения к медпомощи и рационально использовать ресурсы здравоохранения для укрепления здоровья населения страны.

Перспективы здравоохранения в глобальном смысле невозможны без широкого международного сотрудничества, обмена опытом и интеграции усилий научной и практической медицинской общности страны. Поэтому плодотворная работа данного форума способствует налаживанию и укреплению научных и профессиональных связей, вы-



работке дальнейших направления для развития взаимовыгодного сотрудничества во благо и здоровье населения Казахстана.

Руководитель Управления здравоохранения г. Алматы **В. Ахметов** сообщил о достижениях здравоохранения южной столицы, отметив, что проведение скрининговых исследований за последние годы позволило улучшить медпомощь населению Алматы с сердечно-сосудистой патологией. Алматы занимает первое место в республике по продолжительности жизни по данным за 2015 год. Это на пять лет выше по сравнению с 2010 годом. Создано семь медицинских организаций, оказывающих помощь пациентам с кардиологическими заболеваниями, развивается кардиохирургия и интервенционная помощь, растет объем терапевтических видов диагностики и лечения, всех видов неотложной высокоинвазивной техно-

логичной помощи, таких как эндоваскулярная, хирургическая. С 2011 года число операций на открытом сердце в Алматы возросло в два раза, число операций при врожденных патологиях сердца – в шесть раз, число интервенционных оперативных вмешательств – в 1,5 раза, коронарографий – с 3092 до 4228, при этом частота постоперационных осложнений снизилась в 13 раз. В городском кардиоцентре, например, освоены и применяются такие высокотехнологичные виды помощи, как почечная денервация при злокачественной артериальной гипертензии, очистка коронарных сосудов прибором с применением алмазного мини-сверла при тяжелых кальцинированных стенозах и имплантация самораскрывающегося нитинолового стента. Стало возможным проведение внутрисердечных электрофизиологических обследований для верификации диагноза и видов нарушений ритмов сердца и др. Ранее такие виды и методы лечения тахикардии проводились только в ЛПУ республиканского значения. В 2015 году внедрено хирургическое лечение аортальных пороков и замена аортального клапана аутоперикарда бескаркасным биопротезом, введена объемная электрокардиография в 3D-формате. Первичное звено – важнейшее в сфере охраны и укрепления здоровья населения. С 2015 года Алматы вступил в пилотную программу по управлению хроническими неинфекционными заболеваниями, были выбраны на уровне первичного звена сначала три хронических заболевания: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа. Были отобраны 600 пациентов с данными заболеваниями, и в 2016 году программой охвачено 10 поликлиник, а количество пациентов, охваченных программой увеличилось до 2000 человек. Эта программа позволила улучшить приверженность лечению, повысить ответственность больных за собственное здоровье, предотвратить развитие осложнений и хронизации заболеваний, улучшить качество лечения на основе доказательной медицины.

На данный момент здравоохранение Алматы приступило к организации службы общественного здравоохранения с привлечением всех заинтересованных ведомств: управления миграционной полиции, службы охраны окружающей среды, министерства образования, – и конгресс поможет в осуществлении планов по созданию комфортного, социально полезного города.



Президент ОО «Ассоциация кардиологов», проф. **С.Ф. Беркинбаев** отметил, что программа «Саламатты Қазақстан» на 2011–2015 гг. и активно реализуемая с текущего года программа развития здравоохранения «Денсаулық» на 2016–2019 гг. характеризует последовательную политику в области здравоохранения и обуславливает прогресс в развитии отечественной медицины. Несомненно, предпринимаемые государством и медицинской общественностью усилия позволят продолжить эти позитивные тенденции, и насыщенная программа форума внесет огромный вклад в дальнейшее

развитие медицины и науки нашей страны во благо здоровья народа Казахстана, чему способствует представительный состав участников форума и насыщенная программа Конгресса.

В форуме приняли участие президент немецкого общества кардиологов Карл-Хайнц Кукк, президент Ассоциации кардиологов турецкого мира Махмуд Шахин, президент Российского кардиологического общества Евгений Шляхто, представитель Всемирной организации здравоохранения в Республике Казахстан Мелита Вуйнович. Среди гостей форума – представители стран ближнего и дальнего зарубежья: России, Кыргызстана, Узбекистана, Азербайджана, Германии, Польши, Греции, Турции, Италии, Сербии.

В первый день **VIII Конгресса кардиологов** на базе НИИ кардиологии и внутренних болезней (Алматы) проведены мастер-классы с участием ведущих специалистов в области интервенционной кардиологии: Р.Р. Реквава, (НИИ КиВБ, Алматы) «Имплантация кардиомонитора Reveal LINQ», параллельно с этим в другом зале проходил мастер-класс А.А. Омарова (НИИ КиВБ, Алматы) по «Эмболизации маточных артерий при миоме матки» и, позднее «Имплантации окклюдера при врожденных пороках сердца (ДМПП, ДМЖП, ОАП)». В этот же день прошли сателлитные симпозиумы по сердечно-сосудистым заболеваниям с участием российских и казахстанских специалистов. Профессор И.В. Фомин (Нижний Новгород, РФ) представил коллегам презентацию по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, а профессор Ю.М. Лопатин (ВГМУ, Волгоград, РФ) – по неинвазивному лечению ОКС без подъема ST. В этот же день в рамках Школы легочной гипертензии были заслушаны доклады М.А. Мукарова (Национальный Научный кардиохирургический центр, Астана) о лекарственной терапии в новых рекомендациях 2015 г. по ХТЭЛГ; А.А. Шмальц (Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва) о современных подходах к диагностике и лечению ЛГ, а также Т.М. Соронбаева (Национальный центр кардиологии и терапии им. М. Миррахимова, Бишкек) о планах и перспективах Центрально-азиатской группы ЛГ PVRI и др.

В рамках форума прошло заседание координационного совета по дорожной карте внедрения интегрированной модели оказания помощи при остром инфаркте миокарда. Были заслушаны отчеты о ходе реализации дорожной карты по Северо-Казахстанской, Южно-Казахстанской, Восточно-Казахстанской областям, а также Костанайской, Карагандинской, Павлодарской, Жамбыльской, Кызылординской, Мангыстауской, Актюбинской, Алматинской, Акмолинской областям и городам Алматы и Астана. Интегрированной системе оказания медпомощи при инфаркте миокарда был посвящен также отдельный сателлитный симпозиум **III съез-**

да **Казахстанского общества интервенционных кардиологов и рентгенируров**, на котором специалисты Казахстана, России, Украины, Италии делились опытом организации экстренной помощи при инфаркте миокарда. Интегрированная модель оказания медицинской помощи даст возможность медикам Казахстана предоставлять весь цикл услуг: профилактику, лечебные мероприятия, социальные услуги. При этом, эти же услуги будут централизованы на межрайонном, региональном и республиканском уровнях и будут оказываться в медорганизациях по месту жительства. Кроме этого, у пациентов появится возможность вместе с медицинскими работниками управлять своим заболеванием и предотвращать осложнения.

Второй день Конгресса начался с образовательного блока, в котором были представлены новые положения международных стандартов лечения сердечной недостаточности (Г. Филиппатос, Афины, Греция), антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий и ОКС (Ч. Эрол, Анкара, Турция) и др. В этот же день состоялась совместная сессия Ассоциации кардиологов РК и Европейского общества кардиологов, в рамках которой были рассмотрены европейские рекомендации по ведению пациентов с ОКС без подъема ST (Ф. Андреоти, Рим, Италия), интервенционные методы лечения митральной регургитации (К.Х. Кукк, Гамбург, Германия) и др., а также совместная сессия с Европейским обществом по сердечной недостаточности, в ходе которой отечественные и зарубежные специалисты делились опытом ведения пациентов при сердечной недостаточности (Ю.М. Лопатин, Россия, и Г. Филиппатос, Греция), стентированию незащищенного ствола ЛКА при остром диссецированном тромбозе (Д.В. Те, Петропавловск, РК) и др.

Научный блок включал доклады зарубежных и отечественных специалистов о результатах собственных исследований в области кардиологии, интервенцион-



ной кардиологии, кардиохирургии. Так, об эректильной дисфункции в практике врача кардиолога рассказал проф. С.Ф. Беркинбаев (НИИ КиВБ, Алматы), группой авторов КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (Алматы) был представлен доклад по оценке практики лечения и клинических исходах больных АГ в сочетании с СД2, о метаболическом синдроме с точки зрения практикующего кардиолога доложил проф. З.Н. Лигай из Казахстанско-Российского медицинского университета (Алматы), тему мигрени и сердечно-сосудистых заболеваний рассмотрела проф. Г.Р. Табеева (НИИ 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, РФ), проф. Х. Швед (НИИ кардиологии Варшавы, Польша) представила коллегам доклад о несоответствующем лечении АГ как предикторе сердечной недостаточности и т.д.

По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания приводят к большинству случаев смерти от неинфекционных заболеваний – ежегодно в мире от них умирает 17,5 миллионов человек. За ними следуют онкологические заболевания (8,2 миллиона), респираторные болезни (4 миллиона) и сахарный диабет (1,5 миллиона). Поэтому программа **VIII Конгресса кардиоло-**



гов включала сессию по эпидемиологическому мониторингу и популяционным рискам основных хронических неинфекционных заболеваний. О них докладывали проф. С.Ф. Беркинбаев (Регистр QUALIFY: первые данные демографии и лечения сердечной недостаточности. Алматы), А.В. Суворов (Влияние длительности ВИЧ на развитие атеросклероза и ИБС. Казань, РФ), Р.Ш. Раджабова (Изучение толщины эпикардального жира у больных ИБС. Ташкент, Узбекистан) и др.

Последний день работы форума включал симпозиумы **I Конгресса по электрофизиологии и III съезда Казахстанского общества интервенционных кардиологов и рентгенхирургов**, где помимо докладов специалистов были представлены работы молодых отечественных ученых Национального научного кардиохирургического центра г. Астаны, а также НИИ Хирургии сердца и трансплантации г. Бишкека, Кыргызско-Российского славянского университета им. Б. Ельцина г. Бишкека.

Особенность форума этого года заключается в более широком представлении регионов страны. Специалисты ЛПУ различных областей представили свои доклады по опыту лечения и применения различных технологий, демонстрируя примеры интеграции медицинской науки и клинической практики. Так, в панельной сессии по клинической электрофизиологии и интервенционной аритмологии были представлены доклады специалистов из г. Актобе (проф. Б.К. Жолдин, Западно-Казахстанский ГМУ) о результатах исследования REVERT; г. Тараз (Т.А. Аширов, клиника «Журек») об опыте интервенционного лечения аритмии и ХСН; г. Шымкент (М.С. Абдикадырова, лаборатория «ОКЦ») об аритмологической службе ЮКО. А в сессии «Онкология, нейрорадиология и периферия» приняли участие специалисты из г. Семей (Е. Сабитов, рентгенхирургия МЦ СГМУ) об опыте внедрения эндоваскулярной нейрохирургии в МЦ ГИУ; г. Кокшетау (Е.С. Аяганов, Акмолинская обл. больница) об опыте эндоваскулярного лечения аневризм головного мозга; г. Усть-Каменогорск (К.М. Абишов, Обл. больница ВКО) об опыте лечения ишемических инсультов; г. Актау (А.Т. Алпысов, инсультный центр Мангыстауской обл. больницы) с представлением клинического случая эмболизации мешотчатой аневризмы и др.

В ходе пресс-конференции, проведенной в рамках форума, проф. С.Ф. Беркинбаев



подчеркнул, что внедрение и успешное применение передовых методов интервенционного и кардиохирургического лечения, вплоть до пересадки сердца, способствует снижению смертности от ССЗ в Казахстане. Проф. Четин Эрол, руководитель отдела кардиологии госпиталя Ибн Сины (Турция), отметил, что огромная роль в снижении смертности от ССЗ имеет их профилактика, проблемам которой посвящены последние рекомендации Европейской ассоциации кардиологов. Необходимо придерживаться простых правил первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а именно не курить, следить за своим весом, ходить пешком минимум три раза в неделю по 30 минут, контролировать АД, уровень холестерина в крови, ограничить потребление соли.

В течение всего форума работала выставка лекарственных средств, диагностического оборудования, информационных технологий. По итогам форума была принята резолюция, определившая пути совершенствования кардиологической и терапевтической служб республики, определив, тем самым, направления тематики форума следующего года.

В целом, конгресс позволил специалистам из разных стран и регионов Казахстана не только обсудить вопросы организации кардиологической службы, развития интервенционной кардиологии, проблем профилактики, диагностики, терапии и реабилитации после основных ССЗ, но и пообщаться друг с другом, способствуя созданию предпосылок для еще более тесного сотрудничества. ■

Подготовила Елена Сон

Открыт Центр клинического наставничества Project ECHO

Казахский медицинский университет непрерывного образования (КазМУНО) в начале сентября презентовал в Алматы открытие Центра клинического наставничества Project ECHO для медицинских работников.



Открыла программу мероприятия ректор-председатель университета и председатель правления АО «КазМУНО» Раушан Исаева. «В проекте «ЭХО» (Project ECHO) участвует свыше 80 ведущих организаций, занимающихся лечением более 40 болезней. Он распространен на 15 стран мира. Сегодня нас слушает весь Казахстан, где в этом образовательном проекте будут совместно работать 24 специалиста, 24 веб-сайта из 16 регионов республики», – сказала глава КазМУНО, приветствуя участников открытия Центра клинического наставничества Project ECHO.

Заместитель директора Центров США по контролю и профилактике заболеваний Жанел Райт (Janel Wright) сообщила, что этим открытием Казахстан присоединяется к специалистам из Англии, США, Вьетнама, Намибии и другим и начинает Project ECHO первым в Центральной и Юго-Восточной Азии.

Директор казахстанского офиса UNAIDS Александр Голиусов дополнил приветствия коллег принципом «90×90×90» – 90% должны быть обследованы, 90% больных должны быть пролечены, 90% лечения должно быть эффективным», а региональный директор проекта «Содействие» ICAP (при Колумбийском университете, США) Анна Дерябина внесла предложение «... поддерживать команду, созданную при КазМУНО».

В рамках открытия Центра состоялся Круглый стол, посвященный ситуации по ВИЧ-инфекции в Казахстане, общему представлению Project ECHO и презентации Плана реализации проекта «Эхо» в республике.

Проект ECHO направлен на предоставление теоретической информации и совместный разбор сложных клинических случаев дистанционно с участием квалифицированных казахстанских и зару-

бежных экспертов-консультантов, что позволит практическим врачам центров СПИД расширить доступ к новейшей информации по вопросам клинического ведения пациентов с ВИЧ и предоставит им возможности для систематического получения качественной консультативно-методической помощи по наиболее значимым вопросам.

В сообщении «Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Республике Казахстан. Актуальность вопросов повышения профессионального уровня медицинских работников» заместителя генерального директора Республиканского центра СПИД Ирины Петренко на Круглом столе для понимания масштаба проблемы содержалась официальная статистика. В Казахстане живет более 18 тысяч лиц с ВИЧ-инфекцией. Ее распространенность на 1000 человек составляет 104,7. В республике ежегодно тестируется более 2 млн. тестов, в первом полу-

годии текущего года проведено уже более 1,5 млн. тестов. Охват населения тестированием за это время составил 7%, а зарегистрирован уже 1351 случай ВИЧ-инфекции. В то же время, нуждающихся в антиретровирусной терапии среди лиц, живущих с ВИЧ – более 8 тысяч. Охват антиретровирусной терапией составляет в настоящее время 79%. Охват лечением ВИЧ-позитивных женщин расширен до примерно 95%. Все дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, взяты на диспансерный учет и получают лечение, охват которым – стопроцентный.

Наибольший уровень заболеваемости был зарегистрирован в 2008 году, он составлял 13,6 человек на 100 000 населения. В течение последних 5 лет уровень заболеваемости находится между 11 и 12 на 100 000 населения. Это связано с тем, что в республике изменилась политика тестирования, в сторону расширения охвата тестированием по отдельным группам.

В 2015 году наблюдался рост уровня заболеваемости до 13,6 на 100 000 населения. Явление – циклично, это связано с рядом факторов.

Заболеваемость в возрастной группе 15–49 лет, с наибольшим распространением ВИЧ-инфекции, в 2015 году – 22,0 на 100 000 населения.

В общей структуре ВИЧ-позитивных лиц преобладают мужчины – 69%, доля женщин составляет 31%. В динамике по годам, начиная с 2007 года, в структуре вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции увеличивается доля инфицированных женщин. Если в 2007 году доля мужчин составляла 70,4%, а доля женщин – 29,6%, то в динамике ситуация меняется и в 2015 году доля мужчин уменьшилась до 57,8%, доля женщин увеличилась до 42,2%.

Основным путем передачи ВИЧ-заболеваний в 2008 году был не половой, на который приходилось около 28% случаев заражения. Преобладал парентеральный путь передачи – 65%. В динамике по годам ситуация меняется во всем мире и Казахстан не является в этом плане

исключением, отмечается увеличение полового пути передачи ВИЧ. В 2015 году половой гетеросексуальный путь составил 57,7% случаев заражения, парентеральный – 33%.

Для мужчин наиболее частой причиной инфицирования является внутривенная инъекционная практика, для женщин – половой путь. Женщины инфицируются от своих половых партнеров, живущих с ВИЧ-инфекцией, являющихся потребителями инъекционных наркотиков или лицами, имеющими незащищенные половые контакты с частой сменой половых партнеров в анамнезе.

В динамике постепенно меняется ситуация в сторону выявления лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, более старших возрастов. Если на долю ВИЧ-инфицированных в возрастной группе от 15 до 19 лет в 2005 году приходилось 4,4%, то в 2015 году только 1,3%. Почти в 2 раза сократилась доля ВИЧ-инфицированных в возрастной группе 20–29 лет, с 46,6% в 2005 году до 25,1% в 2015 году. Дети до 14 лет в структуре выявления составляют 1,2% (в 2014 году – 1,4%). Наибольший удельный вес в регистрации приходится на возрастную группу от 20 до 39 лет – 67%. В целом, на возрастную группу от 15 до 49 лет приходится 87,4% выявления ВИЧ-инфекции.

Социально-демографические характеристики граждан страны с зарегистрированной ВИЧ-инфекцией также исторически меняются. Доля работающего населения в динамике выявления выросла в 2,2 раза по сравнению с 2005 годом. Доля неработающих незначительно варьирует по годам, но остается на уровне 51%. Доля учащихся ссузов и вузов на протяжении 10 лет остается на уровне 1%.

Актуальность проблемы борьбы с ВИЧ-инфекцией и необходимость совершенствования нормативно-правовой базы – безусловны. Законодательство совершенствуется в соответствии с международными рекомендациями. Служба СПИД постоянно работает над повышением профессионального уровня медицинских работников, как своих

сотрудников, так и специалистов, непосредственно работающих с данной проблемой.

В SWOT-анализе Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016–2019 годы утверждается, что одной из слабых сторон системы по борьбе с ВИЧ-инфекцией является недостаточный уровень качества подготовки кадров до- и последилового образования, поэтому одним из направлений развития здравоохранения, предусмотренных программой «Денсаулық», является повышение эффективности управления человеческими ресурсами, в том числе модернизация медицинского образования.

Сэтой целью в республике планируется внедрение полной информатизации медицинского образования с созданием онлайн-сервисов. Будут внедряться дистанционные технологии, одним из примеров которых является сегодняшний Project ECHO, в систему образования для переподготовки и повышения квалификации в регионах специалистов, не имеющих возможности длительно находиться в местах дислокации образовательных учреждений.

В настоящее время в казахстанской службе СПИД работает 1003 специалиста, из них 461 – врач, 542 – средние медицинские работники, нуждающиеся в постоянном повышении профессионального уровня.

Кроме того, работа по профилактике ВИЧ-инфекции проводится также первичным звеном медико-санитарной помощи. Это – работа непосредственно с населением. Это – лекции, стенды, видеоролики, направления на тестирование, консультирование, профилактика и лечение ВИЧ-инфицированных беременных женщин и другое.

В рамках интеграции и взаимодействия с ОМСП, Республиканским Центром СПИД и областными государственными центрами СПИД проводится работа по повышению профессионального уровня специалистов первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) по вопросам ВИЧ-инфекции – семинары, тренинги. По поручению Министер-



ства здравоохранения и социально-го развития Республики Казахстан были разработаны и выпущены Национальным Центром проблем формирования здорового образа жизни методические рекомендации «Профилактика ВИЧ-инфекции в рамках первичной медико-санитарной помощи», которые были утверждены Решением Экспертного Совета Республиканского центра развития здравоохранения №4 от 10.06.2014 г. Также проводится обучение медработников ПМСП по различным нормативно-правовым документам в сфере профилактики ВИЧ/СПИД.

Однако этой работы недостаточно и Республиканский Центр СПИД ею не удовлетворен, потому что международные документы совершенствуются и необходимо, чтобы последние рекомендации ВОЗ по вопросам ВИЧ-инфекций доходили до всех регионов Казахстана своевременно. В связи с этим, внедрение дистанционного обучения медицинских работников по вопросам ВИЧ/СПИД является крайне актуальным и служба СПИД в лице Республиканского Центра СПИД очень заинтересована в этом.

В свою очередь, ректор КазМУНО **Раушан Исаева** представила Project ECHO в целом. Философия Project ECHO – минимизация и устранения барьеров. Слоган проекта на сегодня имеет колоссальный успех, особенно в таких странах, как Казахстан. Дело в том, что сама философия проекта была предложена доктором Аророй (Dr. Sanjeev Arora), на сегодня – руководителем этого большого проекта в университете Нью-Мехико (University of New Mexico, USA).

Почему в университете Нью-Мехико? – Территориальность этого штата и его особенности очень похожи на Казахстан: во-первых, огромная территория, во-вторых – малочисленность населения, в-третьих – на уровне первичной медико-санитарной помощи за счет отдаленных точек проживания населения не всегда своевременно есть обращаемость и, соответственно, в этой ситуации, оказание высококвалифицированной помощи на местах.

С чего началось? – С того, что доктор Арора был ведущим консультантом по гепатиту С и он сделал для себя выводы, которые достаточно близки нам: во-первых, высокая очередность, во-вторых – действительно, труднодоступность, в-третьих, в этой ситуации – когда пациенты непосредственно попадали на консультацию, то, к сожалению, это уже были отдаленные последствия, комплекс каких-то существенных патологий, который накладывался и, к сожалению, результативность проводимой диагностической и лечебной манипуляций оставляла желать лучшего. Поэтому, учитывая, что на сегодня такие технологии продвинулись высоко, доктор Арора создал эту программу, привлекая всех врачей на уровне первичной медико-санитарной помощи к одному учебно-методическому центру, где концентрируется максимальное количество высококвалифицированных экспертов и профессионалов по данному направлению. Таким образом, примерно, как сейчас у нас: 24 сайта в работе, КазМУНО является центральным хабом. Если бы мы отбирали какой-то сложный случай, то получается – для конкрет-

ного пациента в нужное время, в нужном месте собралось огромное количество специалистов, которые обеспечат диалоговую площадку для помощи, в конечном итоге, конкретному врачу и конкретному пациенту с неконкретной имплементацией в практическое здравоохранение всех знаний. Мало того, по этим особым случаям в обязательном порядке разработан небольшой объем дидактических материалов, которые также предоставляются во время разбора тяжелых клинических случаев на местах.

В чем заключается инновационная модель медицинского образования по повышению качества медицинских услуг пациентам? – Миссия сама по себе, о которой часто говорилось, пока мы находились в университете Нью-Мехико, звучала следующим образом – передача знаний, а не пациентов. То есть, не надо двигать пациентов, надо распространять и имплементировать знания на местах. И чем быстрее – тем лучше, как для самого врача, так и непосредственно в практической помощи для пациента, который находится на отдаленном участке. Эта модель медицинского образования расширяет возможности на местах по получению консультативно-методической помощи нашими специалистами, повышает качество предоставления высококвалифицированных медицинских услуг, способствует оказанию медицинских услуг пациентам в нужном объеме, в нужное время, в нужном месте.

В модели ECHO есть еще один очень хороший момент. Сейчас в течение десяти месяцев будут работать 24 веб-сайта, которые будут

постоянно обмениваться профессиональными знаниями, опытом, будут внедрять полученные знания на местах и помогать пациентам. Также они разрабатывают и организуют сообщество из группы профессионалов, оставаясь в постоянном контакте и после завершения проекта.

Модель ЕСНО: от одного к множеству – это тот принцип организации, который мы сейчас видим. От ведущего учреждения команды экспертов, в настоящий момент, это учреждение – наш университет и команда экспертов, созданная представленной здесь сегодня рабочей группой. В зависимости от нозологии, будут привлекаться специалисты разных профилей – в зависимости от потребности, в зависимости от сложности историй болезни, которые будут представлены с мест. Таким образом будут собираться эксперты не только отечественные, но и зарубежные.

Организации и участники проекта – это медицинские работники, и, в настоящий момент, это «пилоты», 24 сайта, и, конечно, пациенты, которым своевременно будет оказана высокопрофессиональная, высокоспециализированная помощь без необходимости появляться в специализированных центрах.

Как работает проект? – Ежедневно проводятся теле – эхо-клиники вместе с профессорско-преподавательским составом на базе Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова. Это – своего рода телементорство, о котором мы постоянно говорим. Медицинские работники на местах проходят обучение на основе разборов клинических случаев, получают обновленную информацию или даже принципиально новую информацию, потому что везде есть «зеркальное отображение». Новая информация сначала позиционируется на международных конференциях, конгрессах, симпозиумах, через какое-то время появляются публикации, еще через какое-то время идет распространение в наиболее передовых странах, потом в зеркальном отображении попадает

к нам. Попадает в основном в центры и пока в третьем-четвертом зеркальном отображении новая информация оказывается на местах, проходит длительное время. В модели ЕСНО – тот самый линк, который обеспечивает последнюю информацию, через наш хаб – наш университет, чтобы сразу же отдавать ее на уровень ПМСП, в регионы, и следовательно на уровне ПМСП наше практическое здравоохранение будет обладать теми же знаниями, что и в центре, на хабе.

Участие в совместном обсуждении с высококлассными экспертами. География на сегодняшний день такова: более 80 ведущих организаций участвует в проекте «ЭХО», около 15 стран мира активно участвуют в продвижении проекта и что самое главное – свыше 40 нозологий. Когда мы обучались, я была приятно удивлена: мы разбирали случаи ВИЧ и при этом группы, представляющие разные страны мира, в настоящий момент продвигают проекты от соматических и терапевтических до нейродегенеративных заболеваний, широко на сегодня представленных в Америке и Европе, таких как аутизм, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Я об этом говорю потому, что для каждого, кто сейчас наблюдает, как я представляю эту новую технологию, есть огромная возможность применения своих профессиональных знаний для того, чтобы преподавать на местах.

Основные партнеры проекта в Казахстане – подписанты трехстороннего меморандума: КазМУНО, РЦ СПИД и ICAP.

Основная цель проекта – повышение потенциала медицинских сотрудников по оказанию качественных медицинских услуг людям, живущим с ВИЧ-инфекцией. По большому счету, если выйти на более общий уровень, можно сказать, что основная цель этого образовательного проекта состоит в том, чтобы повысить потенциал медицинских сотрудников по оказанию качественных медицинских услуг людям на местах.

Необходимо подчеркнуть следующий момент – это действительно

экономически малозатратная технология. Мы все время решаем вопросы о командировочных, необходимости выезда, оформлении огромного количества документации, о возможности приезжать ровно тогда, когда это удобно тому или иному областному управлению здравоохранения. Благодаря проекту в этом нет никакой необходимости. Почему? – Потому что все находится на местах.

И, пожалуй, здесь есть еще хороший аспект – при постоянном еженедельном участии в теле – эхо-клиниках все участники, которые будут в течение десяти месяцев принимать самое активное участие, конечно, в итоге получают свидетельство о повышении квалификации. Это крайне важно для нашего практического здравоохранения.

Сегодня мы открываем наш проект. Я искренне надеюсь, что этот проект, во-первых, имеет политический посыл, он – в рамках требований сегодняшнего дня. Почему? – Уже нигде не обсуждается дистанционное обучение: его актуальность, его приоритетность и значимость. Во-вторых, он действительно имплементален ко всем буквально специальностям, потому что по принципу сэндвича его можно заносить в любую специальность. Каким образом? – Это может быть дистанционное обучение, потом – контактные часы и потом опять дистанционное обучение. Или же наоборот: контактные пару-тройку дней, длительное дистанционное обучение и опять контактные часы. Это модель, разработанная Гарвардом и показавшая высокий на сегодняшний уровень имплементированной дистанционной школы.

Я поздравляю наш университет с открытием этого проекта.

Координатор Project ЕСНО, также представляющая КазМУНО, **Жанна Трумова**, подчеркнула актуальность проблемы ВИЧ-инфекции для Казахстана и задачу – сдержать эпидемию, поскольку пациенты сильно нуждаются в помощи врачей. Она выразила надежду, что целая армия экспертов, находящихся в зале и не присутствующих в нем,



приложат усилия к помощи пациентам наместах. Далее она представила План реализации Project ECHO в Казахстане.

Задачи здравоохранения входят повышение качества медицинских услуг, доступности медицинской помощи и обеспечение экономической эффективности.

Основные направления развития и совершенствования медицинской помощи ВИЧ-инфицированным в Республике Казахстан в лечении и уходе за лицами, живущими с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ) предполагают обеспечение доступности программ лечения, ухода и поддержки в соответствии с международными протоколами, совершенствование медицинской помощи ВИЧ-инфицированным и женщинам фертильного возраста, а также совершенствование медицинской помощи ВИЧ-инфицированным детям, что связано с совершенствованием нормативно-правовой базы, соблюдением международных стандартов и развитием сотрудничества, межведомственным взаимодействием и взаимодействием с НПО.

«Когда я работала практикующим врачом, то даже не мечта-

ла, что когда буду рассматривать какого-то пациента, то рядом со мной будет профессор и он будет давать рекомендации по дальнейшему плану ведения пациента. А на сегодня это уже будет доступно нашим докторам», – отметила Жанна Трумова.

Ситуация по оказанию медицинской помощи ЛЖВ в Казахстане характерна для пациентов, получающих стационарную и амбулаторную медицинскую помощь, с широким спектром заболеваний, среди которых: инфекционный профиль, кожно-венерологический, противотуберкулезный, хирургический, наркологический, акушеро-гинекологический и другие. Поэтому будут привлечены специалисты разного профиля, будет мультидисциплинарный подход.

К сожалению, есть заболевания, которые на сегодня мы не можем диагностировать и порой пациенты идут с неясными диагнозами. На 2016 год спектр ВИЧ-ассоциированных заболеваний состоял из необъяснимого похудения – 25%, туберкулеза – 17%, кандидоза рта и/или глотки – 14%, тяжелой пневмонии и других болезней органов дыхания – по 7%, необъяснимой постоянной лихорадки – 6%, герпетической инфекции – 3%, опоясывающего лишая – 2,9%, необъяснимой хронической диареи – 2%, грибковых поражений – 2% и других заболеваний.

Большой проблемой остается сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза. Работает фтизиатрическая служба. Есть инновации, есть продвижение в направлении решения, но, к сожалению, в спектре заболе-

ваний наших пациентов туберкулез лидирует и пациенты умирают от него. «Как-то профессор из Америки сказал, что пациенты с ВИЧ-инфекцией не должны умирать от туберкулеза. Весь мир работает в этом направлении и наша задача – уменьшить заболеваемость и летальность», – отметила Жанна Трумова.

Каскад реализации помощи ВИЧ-инфицированным начинается с тестирования, затем постановка диагноза, первичное медицинское обслуживание, терапия и вирусологическое подавление.

Служба СПИД непрерывно сопровождает такого пациента. Причем в антиретровирусной терапии есть новое стратегическое направление – антиретровирусная терапия как профилактика. Суть ее – не просто влияние на наших пациентов с сохранением и улучшением качества их жизни, но и влияние на всю человеческую популяцию. Поэтому наша задача, благодаря квалифицированным консультациям и рекомендациям качественно вести данного пациента, не получить неопределяемую вирусную нагрузку. Проще говоря, наш пациент с ВИЧ-инфекцией не должен становиться источником ВИЧ-инфекции для окружающих.

Расширение масштабов высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) снижает трансмиссию ВИЧ и является подтверждением стратегии «Лечение как профилактика». На популяционном уровне (когортное исследование и математические модели) в Британской Колумбии, Канаде показана выраженная связь между

расширением охвата нуждающихся ВААРТ, снижением вирусной нагрузки и снижением числа ежегодно диагностируемых новых случаев ВИЧ.

Эти результаты указывают на наличие вторичной пользы от ВААРТ, проводимой в соответствии с существующими руководствами, для снижения трансмиссии ВИЧ (Montaner J.S. et al., Lancet. 2010 Jul 16).

Стратегия ВААРТ в мире успешно продвигается. Думаю, что Казахстан тоже в ближайшее время приступит к этой стратегии. Но не все сразу. Нельзя делать это наскоком, мы должны стремиться к новым технологиям.

Цели и задачи Project ECHO согласуются с национальными задачами системы здравоохранения. Здравоохранение Казахстана решает задачи по обеспечению доступности медицинских услуг, повышению качества медицинской помощи и обеспечению экономической эффективности, а 3-компонентный подход Project ECHO применяет пациент-ориентированный подход, означающий необходимое лечение в нужном месте, в нужное время. Project ECHO также ориентирован на медицинского работника. Система здравоохранения в качестве результата имеет повышение доступности, качества, сокращение расходов.

Помощь системе здравоохранения. Наши участники – мультидисциплинарная команда из 106 докторов различных специальностей из 16 регионов Казахстана, которые будут одновременно подключаться к нашим видеосессиям. Врачи смогут сами участвовать в обсуждении, дискуссии, задавать устные и письменные вопросы. Медицинские работники получают преимущество. Я бы назвала это подходом, ориентированным на медицинского работника.

Экспертов, работающих с участниками в соответствии с рабочей программой, заявленным клиническим случаем, будет видеть и слышать вся страна. В нашем учебном центре уже установ-

лен экран. Помощь и поддержка высококвалифицированных специалистов – экспертов не только по ВИЧ-инфекции, но и по смежным специальностям, будет оказываться медицинским работникам и пациентам в течение года.

Обучение врачей будет проводиться на основе клинического случая, без отрыва от рабочего места, в режиме реального времени. Врачи независимо от дальности расстояния будут иметь возможность получить высококвалифицированную консультацию профессорско-преподавательского состава. Обучение будет одновременно объединять врачей различного профиля: инфекционисты, неонатологи, педиатры, врачи общей практики, фтизиатры, пульмонологи, гастроэнтерологи, невропатологи, психологи и другие. Формируется командный подход к ведению пациента. Каждый врач ЛПО ЦС независимо от профиля своей специальности будет владеть современными знаниями по различным нозологиям и будет готов самостоятельно вести пациента с ВИЧ. Врачи повысят качество своих знаний, улучшат умения проводить дифференциальную диагностику и с помощью наставников выходить на диагноз, получают доступ к последним достижениям науки и практики по ведению пациентов с ВИЧ. Итогом обучения будут не просто видеосессии, а получение подтверждений повышения квалификации государственного образца – официального Свидетельства ПК КазМУНО (на 54 часа).

Повышение доступа. Еще более подход Project ECHO – пациент-ориентированный. Будут исследоваться конкретные клинические случаи, отрабатываться и предлагаться конкретные рекомендации для данных пациентов с ВИЧ-инфекцией по обследованию, лечению, ведению. Имена пациентов не будут озвучиваться, каждый наш пациент будет иметь свой индивидуальный номер (Echo ID №). Будет применено строгое соблюдение конфиденциальности. Бу-

дет проводиться разбор тяжелых, неясных случаев ВИЧ-инфекции. Судьба пациента будет отслеживаться, при необходимости он получит повторную консультацию и разбор своего случая.

Сокращение расходов: отсутствие расходов у медицинских работников на проезд, проживание, питание, оплату обучения.

Подготовительная работа к практическому запуску проекта завершена. Определено направление – инфекционные болезни, ВИЧ-инфекция. Определены сайты – территориальные центры СПИД и слушатели цикла – врачи клинического профиля центров СПИД.

IT-связь является необходимым компонентом для осуществления проекта ECHO, поэтому проведена оценка текущей инфраструктуры Интернета, в том числе наличие у потенциальных сайтов нужной скорости подключения к Интернету. В КазМУНО выделено помещение для Учебного центра. Учебный центр и центры СПИД оснащены теле-, видеоаппаратурой.

По Плану мероприятий разработана Рабочая программа «ВИЧ-связанные и ВИЧ-несвязанные заболевания у пациентов с ВИЧ-инфекцией: клинические и медико-социальные аспекты», состоящая из 9 модулей (54 часа). Старт видеосессий – с 15 сентября 2016 года.

КазМУНО, оказывающий Project ECHO базовую и профессиональную поддержку, благодарит всех своих партнеров: CDC – за финансовую поддержку, выделенную из средств Президентского чрезвычайного плана по борьбе со СПИД США (PEPFAR) для запуска и реализации Project ECHO в Казахстане, ICAP – за техническую и профессиональную поддержку, РЦ СПИД – за информационную поддержку со специалистами службы СПИД регионов Казахстана, профессорско-преподавательские составы университетов – за готовность оказать помощь врачам практического здравоохранения. ■

Подготовила
Валентина Владимировна

Клинический протокол диагностики и лечения: Тромбоэмболия легочной артерии

Одобрено
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан
от 23 июня 2016 года
Протокол №5

1. Содержание

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9
Дата разработки протокола
Пользователи протокола
Категория пациентов
Шкала уровня доказательности
Определение
Классификация
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне
Показания для госпитализации
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи
Диагностика и лечение на стационарном уровне
Медицинская реабилитация
Паллиативная помощь
Сокращения, используемые в протоколе
Список разработчиков протокола
Конфликт интересов
Список рецензентов
Список использованной литературы

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
I26	Легочная эмболия	38.39	тромбэктомия, реконструктивная операция на сосудах

3. Дата пересмотра протокола: 2016 год.

4. Пользователи протокола: врачи скорой помощи, врачи общей практики, терапевты, кардиологи, интервенционные кардиологи, ангиохимиurgi, кардиохирурги, онкологи, травматологи-ортопеды, акушер-гинекологи, химиотерапевты, анестезиологи-реаниматологи, врачи функциональной диагностики.

5. Категория пациентов: взрослые.

6. Шкала уровня доказательности:

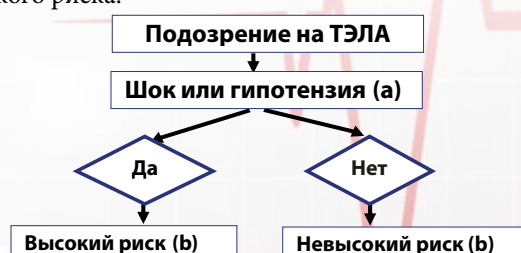
Класс рекомендаций	
Класс I	Доказательства и/или единое мнение, что диагностическая процедура или вид лечения является эффективным и полезным.
Класс II	Противоречивые данные и мнения об эффективности/пользе лечения.
Класс IIa	Соотношение данных/мнений в пользу эффективности/пользы лечения.
Класс IIb	Соотношение данных/мнений в отношении эффективности/пользы не совсем установлено.
Класс III	Данные или единое мнение, что лечение/процедура не является полезной, эффективной, а в ряде случаев может быть даже опасной.
Уровни доказательности	
Уровень A	Данные получены по результатам множества рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень B	Данные получены по результатам 1-го рандомизированного исследования или масштабных исследований с неопределенными результатами.
Уровень C	Единое мнение экспертов и/или небольшие неконтролируемые исследования, ретроспективные исследования, регистры.

7. Определение: ТЭЛА – окклюзия ствола или основных ветвей легочной артерии тромбом или его частичками, сформировавшимися в основном в венах нижних конечностей, малого таза, реже в полостях правых отделов сердца и занесенными током крови в легочную артерию [1].

8. Классификация:

Диагностическая классификация при подозрении на ТЭЛА.

- Высокого риска;
- Низкого риска.



Примечание: а – определяется как снижение уровня АД ниже 90 мм рт.ст. или падение на ≥ 40 мм рт.ст. в течение >15 минут при отсутствии новой аритмии, гиповолемии или сепсиса; б – на основании данных ожидаемой ТЭЛА-связанной с госпитальной смертностью или 30-дневной смертностью.

В основе **клинической классификации степени тяжести острой ТЭЛА** лежит ранняя прогнозируемая

госпитальная смертность или смертность в течение 30 дней в результате основного заболевания.

- ТЭЛА высокого риска;
- ТЭЛА промежуточного риска;
- Промежуточный – высокий риск;
- Промежуточный – низкий риск;
- ТЭЛА низкого риска.

Классификация больных с острой ТЭЛА, основанная на риске ранней смертности.

Риск смерти	Маркеры риска			
	Шок, гипотензия	Класс ИТ ТЭЛА IV-V или у ИТ ТЭЛА ≥ 1 (а)	Дисфункция ПЖ (б)	Сердечные биомаркеры (с)
Высокий	+	(+) ^(d)	(+)*	(+) ^(d)
Промежуточный	высокий	-		+ оба
	низкий	-	+	+ один или отрицательные оба (е)
Низкий	-	-	Оценка при необходимости, но при анализе оба маркера отрицательны (е)	

Примечание: ИТ ТЭЛА – индекс тяжести ТЭЛА; ПЖ – правый желудочек; уИТ ТЭЛА – упрощенный индекс тяжести ТЭЛА, а-ИТ ТЭЛА Классы III-V тяжести имеют риск от умеренной до очень высокой 30-дневной смертности; уИТ ТЭЛА ≥ 1 балла(ов) показывает высокий 30-дневный риск смерти.

- б – эхокардиографические критерии дисфункции ПЖ: дилатация ПЖ и/или увеличение соотношения конечно-диастолических диаметров ПЖ-ЛЖ (по данным многих исследований, пороговый уровень считается = 0,9 или 1,0); гипокинезия свободной стенки ПЖ; увеличение пика скорости трикуспидальной регургитации; или комбинация указанных выше изменений. На компьютерно-томографической (КТ) ангиографии (при четырехкамерном изображении сердца) дисфункцией ПЖ считается увеличение индекса конечно-диастолического диаметра ПЖ/ЛЖ (левого желудочка) (пороговый показатель 0,9 или 1,0).
- с – маркеры повреждения миокарда (увеличение концентрации в плазме сердечных тропонинов I или T) или сердечной недостаточности в результате дисфункции правого желудочка (увеличение концентрации в плазме мозгового натрийуретического пептида).
- d – нет необходимости считать ИТ ТЭЛА или уИТ ТЭЛА и проводить лабораторные анализы у больных с гипотонией или с шоком.
- е – больные по ИТ ТЭЛА I-II класса или уИТ ТЭЛА 0, но с увеличением уровней сердечных биомаркеров или признаками дисфункции ПЖ по данным методов визуализации должны быть отнесены к категории промежуточного, но низкого риска. Это применимо в тех ситуациях, когда результаты методов визуализации или биомаркеров оказались доступны для расчета индекса клинической тяжести ТЭЛА.

Классификация степени тяжести ТЭЛА.

Оценка степени тяжести ТЭЛА – важный компонент для определения прогноза больных при острой ТЭЛА. Существуют основная и упрощенная версии оценки индекса степени тяжести ТЭЛА.

Исходная и упрощенная версии индекса степени тяжести ТЭЛА

Параметры	Исходная версия	Упрощенная версия
Возраст, в годах	Возраст, в годах	1 балл (если возраст >80 л.)
Мужской пол	+10 баллов	-
Рак	+30 баллов	1 балл
Хроническая сердечная недостаточность	+10 баллов	1 балл
Хроническое заболевание легких	+10 баллов	
Пульс ≥ 110 в мин.	+20 баллов	1 балл
Систолическое артериальное давление <100 мм рт.ст.	+30 баллов	1 балл
Частота дыхания ≥ 30 /мин.	+20 баллов	-
Температура $<36^\circ\text{C}$	+20 баллов	-
Изменение психического состояния	+60 баллов	-
Насыщение артериальной крови кислородом $<90\%$	+20 баллов	1 балл

Статификация риска (а)	
Класс I: ≤65 баллов Очень низкий 30-дневный риск смертности (0–1,6%);	0 баллов = 30-дневный риск смертности 1% (95% ДИ 0,0%–2,1%)
Класс II: ≤66–85 баллов Низкий риск смертности (1,7–3,5%)	>1 балла(ов) = 30-дневный риск смертности 10,9% (95% ДИ 8,5%–13,2%)
Класс III: 86–105 баллов Умеренный риск смертности (3,2–7,1%)	
Класс IV: 106–125 баллов Высокий риск смертности (4–11,4%)	
Класс V: >125 баллов Очень высокий риск смертности (10–24,5%)	

Примечание: (а) ИТ ТЭЛА – индекс тяжести ТЭЛА устанавливается на основе суммы баллов.

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

1) Диагностические критерии.

Жалобы:

- на одышку, тахикардию, кашель, боль в грудной клетке или загрудинную боль, повышение температуры тела, кровохарканье и синкопальное состояние.

Анамнез:

- наличие в анамнезе травм в течение последних 1–3 месяцев, хирургических вмешательств, эндопротезирования суставов, длительного постельного режима на фоне перелома нижних конечностей, повреждения спинного мозга, ревматоидного артрита, ХОБЛ, ХСН и онкологиче-

ских заболеваний (лейкозы, рак легкого, опухоли желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и рак головного мозга), недавно установленных центральных венозных катетеров, а также наличие беременности, особенно, после экстракорпорального оплодотворения, приема пероральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии, переливания крови и компонентов крови.

NB! Постдиагностическая вероятность ТЭЛА зависит не только от результатов диагностических исследований, но также и от результатов предварительных предиагностических шкал вероятности, которые являются ключевым шагом в диагностике на протяжении всего алгоритма подтверждения ТЭЛА.

Шкалы клинической вероятности ТЭЛА.

Критерий Wells	Клиническое решение	
	Оригинальная версия	Упрощенная версия
ТГВ и ТЭЛА в анамнезе	1,5	1
ЧСС ≥100 в мин.	1,5	1
Недавняя операция/иммобилизация в течение последних 4 недель	1,5	1
Кровохарканье	1	1
Активный рак	1	1
Клинические симптомы ТГВ	3	1
Альтернативный диагноз маловероятен	3	1
Клиническая вероятность	–	–
3-уровневая оценка	–	–
Низкая	0–1	Н/П
Промежуточная	2–6	Н/П
Высокая	≥7	Н/П
2-уровневая оценка		
ТЭЛА маловероятна	0–4	0–1
ТЭЛА вероятна	>5	>2
Пересмотренная шкала Genova	Оригинальная версия	Упрощенная версия
ТГВ и ТЭЛА в анамнезе	3	1
ЧСС 75–94 в мин.	3	1
ЧСС ≥95 в мин.	5	2
Операция или перелом в течение месяца	2	1
Кровохарканье	2	1
Активный рак	2	1
Боль в одной ноге	3	1
Боль в глубоких венах н./к. при пальпации и асимметричный отек	4	1
Возраст >65 лет	1	1
Клиническая вероятность		
3-уровневая оценка		

Низкая	0–3	0–1
Промежуточная	4–10	2–4
Высокая	≥11	≥5
2-уровневая оценка		
ТЭЛА маловероятна	0–5	0–2
ТЭЛА вероятна	≥6	≥3

Лабораторные исследования:

- чувствительный тест «D-димера» – маркер острого тромбоза в результате активации коагуляционного каскада и фибринолиза.

Физикальное обследование:

- необходимо придерживаться диагностической стратегии с определением клинической вероятности ТЭЛА (см. выше) с использованием **валидированных шкал** из-за низкой специфичности клинической картины.

NB! обратить внимание на степень **цианоза кожных покровов, асимметричных отеков нижних конечностей, на выраженность одышки по частоте дыхания в минуту, ЧСС и уровень АД.**

Инструментальные исследования:

- **компрессионное ультразвуковое исследование вен конечностей** – признаки проксимального тромба у больных с высокой вероятностью ТЭЛА

(позволяет немедленно начинать антикоагулянтную терапию);

- **трансторакальная эхокардиография** – дилатация ПЖ и/или увеличение соотношения конечно-диастолических диаметров ПЖ/ЛЖ (пороговый уровень считается = 0,9 или 1,0), гипокинезия свободной стенки ПЖ, увеличение пика скорости трикуспидальной регургитации, уровень TAPSE, наличие тромба в полости правого желудочка.

NB! При наличии проксимального тромбоза вен по данным КУЗИ у больных с подозрением на ТЭЛА диагноз ТЭЛА можно подтвердить при отсутствии МДКТ. NB! Следует признать, что диагностический подход при подозрении на ТЭЛА может изменяться в зависимости от доступности специфических тестов и опыта специалистов в медицинских учреждениях.

2) Диагностический алгоритм:

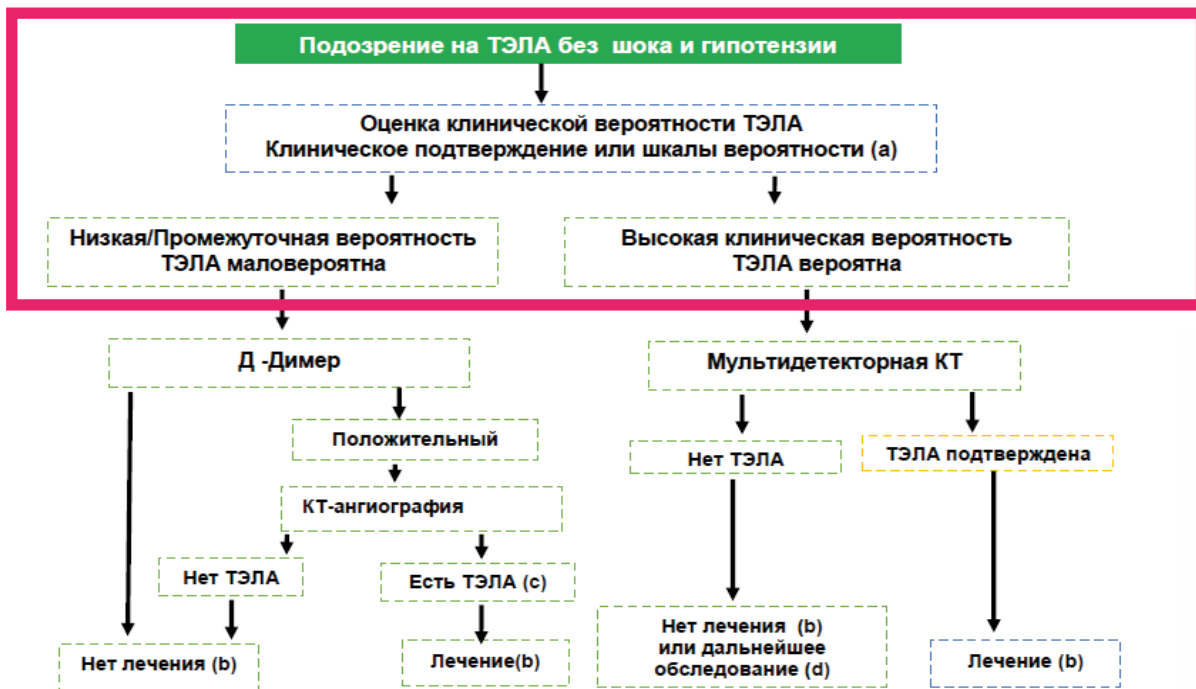


Рисунок 1. Алгоритм действий при подозрении на ТЭЛА невысокого риска (без шока и гипотензии)

NB! В рамке указаны перечень необходимых диагностических мероприятий на амбулаторном этапе. Методы обследования ниже рамки относятся к стационарному этапу.

NB! а – Две альтернативные схемы можно использовать для оценки клинической вероятности: трехуровневая схема клинической вероятности (высокая, промежуточная и низкая). Двухуровневая схема (ТЭЛА маловероятна или ТЭЛА возможна). При использовании умеренно чувствительных методов определения Д-димера необходимо ограничиться определением Д-димера у больных с низкой вероятностью или у категории больных, у которых ТЭЛА невозможна. Высокочувствительный метод определения Д-димера необходимо использовать у больных с умеренной вероятностью ТЭЛА. Следует ограничить определение Д-димера при подозрении ТЭЛА среди госпитализированных больных.

б – лечение – применение антикоагулянтной терапии при ТЭЛА.

с – МДОТ ангиография считается диагностической при визуализации сегментарных или более проксимальных тромбов.

д – в случае отрицательных результатов КТ-ангиографии необходимо дальнейшее обследование и желательно отложить специфическое лечение ТЭЛА.

Рекомендации [2]	Класс	Уровень
КУЗИ вен нижних конечностей		
Проведение КУЗИ вен нижних конечностей для диагностики ТГВ необходимо проводить выборочно у больных с подозрением на ТЭЛА для исключения необходимости проведения дальнейших визуализирующих обследований в случае положительного результата	IIb	B
При наличии проксимального тромбоза глубоких вен по данным КУЗИ у больных с клиническим подозрением на ТЭЛА диагноз ТЭЛА подтверждается	I	B
При наличии только дистального ТГВ по данным КУЗИ необходимо проведение дальнейших обследований для подтверждения ТЭЛА	IIa	B

а – только в случае наличия опытного специалиста и доступных ресурсов учреждения.

3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Острый инфаркт миокарда	<ul style="list-style-type: none"> внезапная нарастающая одышка, напоминающая астматический вариант ОИМ болевого синдром в грудной клетке, напоминающий клинику ОИМ с инфарктоподобными изменениями на ЭКГ по типу QIII и SI 	<ul style="list-style-type: none"> оценка вероятности ТЭЛА согласно шкалам Wells и Genova; ЭКГ; рентгенография легких; ЭхоКГ; К-УЗИ вен н./к.; МДКТ; «Д-димер», тропонин. 	<p>Данные ЭКГ, характерные для ОИМ OTST</p> <p>Наличие тромба в полости ПЖ, расширение полости ПЖ, динамика уровня давления в ЛА указывает на ТЭЛА</p> <p>Данные ТЭЛА мелких и крупных ветвей при МДКТ КАГ: наличие тромба в просвете коронарной артерии</p>
Пневмония, часто требуется диф. диагноз при локализации тромба в сегментарных и субсегментарных артериях	Нарастающая одышка	<ul style="list-style-type: none"> оценка вероятности ТЭЛА; ЭКГ; рентген легких; ЭхоКГ; К-УЗИ вен н./к.; МДКТ; Д-димер, тропонин. 	<p>Данные рентгенографии, характерные для пневмонии</p> <p>Низкая вероятность ТЭЛА по шкалам</p> <p>Отсутствия изменения правых отделов сердца по Эхо-КГ</p> <p>Отрицательные результаты Д-димера</p>
Декомпенсация сердечной недостаточности, часто требуется диф. диагноз при локализации тромба в сегментарных и субсегментарных артериях	Нарастающая одышка, напоминающая приступ сердечной астмы	<ul style="list-style-type: none"> оценка вероятности ТЭЛА; ЭКГ; рентген легких; ЭхоКГ; К-УЗИ вен н./к.; МДКТ; Д-димер, тропонин. 	<p>Признаки перенесенного ИМ на ЭКГ</p> <p>Низкая вероятность ТЭЛА по шкалам</p> <p>Отсутствие изменений правых отделов сердца по ЭхоКГ</p> <p>Отрицательные результаты «Д-димера»</p> <p>Отрицательные результаты МДКТ</p>

4) Тактика лечения: выбор тактики лечения зависит от степени риска ТЭЛА (низкого, промежуточного и высокого) и степени тяжести ТЭЛА (смотрите ниже в разделе Лечение на стационарном этапе).

5) Показания для консультации специалистов:

- консультация кардиолога – для верификации высокой вероятности диагноза ТЭЛА и направления в стационар;

6) Профилактические мероприятия:

- профилактика ТГВ** с помощью утвержденных схем, особенно у больных высокого риска развития ТГВ, длительно лежащие больные с тяжелыми терапевтическими заболеваниями ХСН, после инсульта, с ревматоидным артритом, после тяжелых хирургических вмешательств, включая травматологические, ортопедические, онкологические операции, пациенты на химиотерапии. При этом анти-

коагулянты необходимо применять после оценки риска кровотечения и пользы профилактики;

- соблюдение длительности лечения ТГВ с помощью антикоагулянтов;
- в случае спровоцированного ТГВ длительность антикоагулянтной терапии должна быть минимум 3 мес. (антагонисты витамина «К», НОАК);
- в случае неспровоцированного ТГВ, особенно у мужчин и у пациентов с повышенным уровнем «Д-димера» – минимальная продолжительность антикоагулянтной терапии должна составить 3 месяца. Однако эти пациенты нуждаются в более длительной антикоагулянтной терапии с помощью АВК и НОАК;
- у больных с высоким риском кровотечения, особенно у пожилых, у молодых, кто отказывается прекратить спортивную активность, необходимо

рассмотреть применение Сулодексид 500 липасемических ЕД до 2 р. в сутки.

7) Мониторинг состояния пациента:

Направить пациента в стационар для подтверждения диагноза и оценки степени тяжести ТЭЛА и подбора антикоагулянтной терапии.

8) Индикаторы эффективности лечения:

- минимальная длительность антикоагулянтной терапии до 3 мес.;
- нормализация показателей правых отделов сердца;
- отсутствие посттромботического синдрома;
- отсутствие развития хронической посттромботической легочной гипертензии;
- отсутствие кровотечения, время нахождения больного в терапевтической зоне в случае применения АВК.

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

10.1 Показания для плановой госпитализации: нет

10.2 Показания для экстренной госпитализации:

- все пациенты с подозрением на ТЭЛА независимо от степени риска.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:

1) Диагностические мероприятия:

- ЭКГ;
- контроль уровня АД, ЧСС;
- пульсоксиметрия – отражает состояние процессов транспорта кислорода на уровне альвеоло-капиллярной мембраны.

2) Медикаментозное лечение:

- оксигенотерапия при сатурации кислорода меньше 95%;
- НФГ однократно в/в только у больных умеренного и высокого риска в момент верификации диагноза в дозе 80 МЕ на кг массы тела однократно и далее по уровню АЧТВ в стационаре;
- у больных с низким сердечным индексом при нормальном уровне АД возможно применение добутамина 5–20 мкг/кг в мин.;
- у больных со значительным снижением артериального давления (систолическое АД <70 мм рт.ст.) внутривенное капельное введение норадреналина в дозе 2–30 мкг/мин.

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

1) Диагностические критерии на стационарном уровне – смотрите пункт 9.1.

Жалобы и анамнез.

Лабораторные исследования.

Физикальное обследование.

Инструментальные исследования.

Лабораторные исследования.

NB! Уровень ниже 500 мкг/л «Д-димера» практически исключает ТЭЛА. Необходимо подчеркнуть низкую

специфичность «Д-димера» для венозных тромбоэмболий. Его уровень повышается при инфаркте миокарда, пневмонии, злокачественных опухолях, сепсисе, после оперативных вмешательств и при некоторых других заболеваниях и состояниях. Поэтому увеличение концентрации «Д-димера» в плазме крови (более 500 мкг/л) требует дальнейшего дифференциально диагностического поиска.

NB! Определение плазменного «Д-димера» предпочтительно с помощью высокочувствительного анализа в амбулаторных условиях и отделениях неотложной помощи у пациентов с низкой или промежуточной клинической вероятностью или маловероятной ТЭЛА.

NB! Измерение «Д-димера» не рекомендуется пациентам с высокой клинической вероятностью, так как нормальные результаты являются ненадежными, чтобы исключить наличие ТЭЛА даже при использовании высокочувствительного метода.

NB! Определение маркеров повреждения миокарда (сердечные тропонины I или T), мозгового натрийуретического пептида (BNP) необходимо как для оценки индекса степени тяжести ТЭЛА, так и для определения ближайшего клинического прогноза.

Инструментальные исследования.

- **компрессионное ультразвуковое исследование вен конечностей** – признаки проксимального тромба у больных с высокой вероятностью ТЭЛА (позволяет немедленно начинать антикоагулянтную терапию);
- **трансторакальная эхокардиография** – дилатация ПЖ и/или увеличение соотношения конечно-диастолических диаметров ПЖ/ЛЖ (пороговый уровень считается = 0,9 или 1,0), гипокинезия свободной стенки ПЖ, увеличение пика скорости трикуспидальной регургитации, уровень TAPSE, наличие тромба в полости правого желудочка;
- **чреспищеводная эхокардиография** – визуализация тромба в стволе и основных ветвях легочных артерий;
- **мультidetекторная компьютерно-томографическая ангиография** – визуализация проксимальных тромбов в легочных артериях до сегментарного уровня;
- **вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия** – наличие дефекта (снижение или прекращение перфузии) в одном или нескольких легочных сегментах;
- **легочная ангиография** – дефект наполнения артерии, видимый как минимум в двух проекциях. К косвенным признакам относятся:
 - внезапный обрыв ветви легочной артерии;
 - уменьшение или отсутствие васкуляризации одного или нескольких легочных сегментов;
 - замедление артериальной фазы контрастирования;
 - резкое сужение и извитость периферических ветвей.

NB! Случайная диагностика ТЭЛА у больных без клинической симптоматики на КТ является наиболее частой проблемой и обнаруживается у 1–2% от общего числа МДКТ грудной клетки. Наиболее часто подобные данные выявляются у раковых больных, у больных с па-

роксимальной формой фибрилляции предсердий, сердечной недостаточностью.

NB! Требуется проведение легочной ангиографии только в случаях расхождения клинических данных с результатами неинвазивных методов визуализации.

Рекомендации [2]	Класс	Уровень
МДКТ ангиография		
Нормальные данные МДКТ ангиографии исключают наличие ТЭЛА у больных с низкой и промежуточной клинической вероятностью и ТЭЛА маловероятна	I	A
Нормальные данные МДКТ ангиографии надежно исключают наличие ТЭЛА у больных с высокой клинической вероятностью или если у больных наличие ТЭЛА возможно	IIa	B
Визуализация сегментарного или более проксимального тромба на МДКТ ангиографии подтверждает наличие ТЭЛА	I	B
Можно рассмотреть возможность проведения дальнейших обследований для подтверждения ТЭЛА в случаях обнаружения изолированного тромбоза субсегментарной артерии	IIb	C
В/П сцинтиграфия (а)		
Нормальные показатели снимков при перфузионной сцинтиграфии легких исключают ТЭЛА	I	A
Картина высокой вероятности ТЭЛА при В/П сканировании подтверждает диагноз ТЭЛА	IIa	B
Отсутствие диагностических изменений при В/П сцинтиграфии позволяет исключить ТЭЛА при отсутствии проксимального тромбоза по данным КУЗИ у больных с низкой клинической вероятностью или ТЭЛА маловероятна	IIa	B

2) Диагностический алгоритм:

NB! Если у стационарного пациента подозревается ТЭЛА невысокого риска необходимо полностью следовать алгоритму 9.2.



Рисунок 2. Алгоритм действий при подозрении на ТЭЛА высокого риска с шоком и гипотензией

Примечание: а – случаи, когда состояние больного тяжелое, что позволяет проводить диагностические исследования только у постели пациента;

б – трансторакальная эхокардиография кроме дисфункции ПЖ может диагностировать тромбы в полости сердца, с помощью чреспищеводной эхокардиографии можно визуализировать тромбы в стволе и основных ветвях легочных артерий, проведение двусторонней КУЗИ позволяет подтвердить ТГВ и помогает в принятии решения в условиях интенсивного отделения;

с – тромболитис; альтернативно – хирургическая эмболектомия или катетер-направленная терапия.

NB! Алгоритм действий при подозрении на ТЭЛА невысокого риска (без шока и гипотензии) – смотрите пункт 9, подпункт 9.2.

3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- трансторакальная эхокардиография;
- чреспищеводная эхокардиография;
- мультidetекторная компьютерно-томографическая ангиография.

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- ЭКГ – классическими признаками ТЭЛА на ЭКГ являются – SI, QIII и TIII (синдром McGinn – White), внезапная блокада правой ножки пучка Гисса (полная, неполная), P – pulmonale, правограмма, элевация ST (III, aVF, aVR и V1–V3);
- рентгенография легких – расширение правой границы сердца, выбухание легочного конуса по левому контуру сердечной тени, расширение

тени верхней полой вены, высокое и малоподвижное стояние купола диафрагмы, инфильтраты легочной ткани, дисковидные ателектазы, обеднение легочного рисунка (симптом Вестермарка);

- **пульсоксиметрия** – отражает состояние процессов транспорта кислорода на уровне альвеолокапиллярной мембраны и необходимость оксигенотерапии.

5) Тактика лечения: пациенты высокого и промежуточно-высокого риска нуждаются в тромболитической терапии. В случае неэффективности тромболитической терапии требуется проведение катетер-направленной тромболитической терапии или хирургической легочной эмболектмии. Больные промежуточно-низкого риска и низкого риска нуждаются в антикоагулянтной терапии. Необходимо проведение симптоматической терапии в зависимости от уровня сатурации кислорода, уровня АД.

Рекомендации в острый период лечения при ТЭЛА с шоком и гипотензией (высокого риска) [2]

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендовано начать внутривенную антикоагулянтную терапию НФГ без промедления у больных ТЭЛА с высоким риском	I	C
Рекомендуется проведение тромболитической терапии	I	B
Хирургическая легочная эмболектмия рекомендуется тем больным, кому противопоказана тромболитическая терапия или в случае неудачи или отсутствия эффекта (а)	I	C
В случае противопоказаний к применению тромболитической терапии в полной дозе или в случае неудачи терапии необходимо обсудить возможность проведения чрескожной катетер-направленной терапии как альтернативы хирургической эмболектмии	IIa	A

а – только в случае наличия опытного специалиста и доступных ресурсов учреждения.

Медикаментозное лечение:

Рекомендации в острый период лечения при ТЭЛА без шока и гипотензии (умеренный и низкий риск) [2]

Рекомендации	Класс	Уровень
Антикоагулянтная терапия: комбинация парентеральной терапии с АВК		
Рекомендуется начать парентеральную антикоагулянтную терапию без промедления у больных с высокой и промежуточной вероятностью ТЭЛА в процессе обследования для постановки диагноза	I	C
У большинства больных рекомендуется применение НМГ или Фондапаринукса в качестве парентеральной антикоагулянтной терапии в острой фазе	I	A
Параллельно к парентеральным антикоагулянтам рекомендуется применение АВК с целевым уровнем МНО 2,5 (в пределах от 2 до 3)	I	B
Антикоагулянтная терапия: новые пероральные антикоагулянты (НОАК)		
Как альтернатива комбинированной парентеральной антикоагулянтной терапии с АВК рекомендуется терапия ривароксабаном (15 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель, затем 20 мг 1 раз в сутки)	I	B
Как альтернатива комбинированной парентеральной антикоагулянтной терапии АВК рекомендуется терапия апиксабаном (10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки)	I	B
Как альтернативная терапия АВК рекомендуется применение дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки или 110 мг 2 раза в сутки у больных ≥80 лет, или при сопутствующем лечении верапамилом после острого периода парентеральной антикоагулянтной терапии	I	B
Новые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, апиксабан, дабигатран) не рекомендуются у больных с тяжелым нарушением функции почек (а)	III	A

Реперфузионная терапия (b)		
Рутинное применение первичного системного тромболитика не рекомендуется у больных без шока или гипотензии	III	B
Рекомендуется тщательное мониторирование больных с промежуточно-высоким риском ТЭЛА для раннего выявления гемодинамической декомпенсации и своевременной инициации «спасительной» реперфузионной терапии	I	B
Тромболитическая терапия должна рассматриваться и применена при промежуточно-высоком риске ТЭЛА и клинических признаках гемодинамической декомпенсации	IIa	B

a – клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин. для ривароксабана, дабигатрана и ≤ 25 мл/мин. для апиксабана.

b – при наличии надлежущей экспертизы и надлежущих ресурсов в учреждении.

Утвержденные режимы назначения тромболитической терапии

Алтеплаза (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена)	100 мг в течение 2 часов; или 0,6 мг/кг в течение 15 минут (максимальная доза 50 мг)
--	---

Противопоказания к тромболитической терапии

Абсолютные противопоказания:

- геморрагический инсульт или инсульт неизвестного происхождения любой давности;
- ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев;
- повреждение или новообразование ЦНС;
- недавняя крупная (множественная) травма/операция/повреждение в течение последних 3 недель;
- желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца;
- имеющийся известный риск кровотечения.

Относительные противопоказания

- транзиторная ишемическая атака в течение последних 6 месяцев;

- прием пероральных антикоагулянтов;
- беременность, или ранний послеродовой период (в течение первой недели после родов);
- состояние после пункции (в недоступной для последующей компрессии зоне);
- пункция органа, не доступного для компрессии;
- травматичная реанимация;
- рефрактерная артериальная гипертензия (систолическое АД > 180 мм рт.ст.);
- прогрессирующее заболевание печени;
- инфекционный эндокардит;
- активная пептическая язва.

NB! Абсолютные риски могут быть классифицированы как относительные у пациентов с жизнеугрожающей тромбоэмболией легочных артерий высокого риска.

Перечень основных лекарственных средств:

Международное непатентованное наименование	Разовая доза лекарственных препаратов	Интервал
Основные		
фибринолитические средства		
Алтеплаза (предпочтительна из-за фибриноспецифичности молекулы)	100 мг	В течение 15 минут или 2 часов
Парентеральные антикоагулянты, при стратегии «оверлап» НМГ или Фондапаринукс плюс Варфарин		
Нефракционированный гепарин	До 10 000 МЕ	Под контролем АЧТВ
Надропарин (a)	86 МЕ/кг 171 МЕ/кг	Через 12 часов Один раз в сутки (a)
Фондапаринукс (b)	5 мг (при массе тела < 50 кг); 7,5 мг (при массе тела 50–100 кг); 10 мг (при массе тела > 100 кг)	Один раз в сутки
Эноксапарин	1,0 мг/кг 1,5 мг/кг (a)	Через 12 часов Один раз в сутки (a)
Варфарин (b)	В комбинации с НМГ или фондапаринуксом	1 раз в сутки
Стратегия перевод с НМГ или Фондапаринукса на НОАК		
Дабигатрана этексилат (b)	150 мг. У больных > 80 лет или при сопутствующем лечении верапамилом 110 мг приблизительно после 10 дней лечения НМГ или Фондапаринуксом	2 раза в сутки
Стратегия монотерапии НОАК		
Ривароксабан (b)	15 мг и 20 мг	15 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель, затем по 20 мг 1 раз в сутки
Апиксабан (b)	10 мг и 5 мг	10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг один раз в сутки

Примечание: все режимы НМГ применяются подкожно.

a – однократная инъекция НМГ (эноксапарина, надропарина) возможна для больных во время беременности.

b – АВК, Фондапаринукс и НОАК противопоказаны для лечения ТЭЛА во время беременности.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

- норэпинефрин 2 мг 1 мл;
- адреналин 0,1% 1 мл;
- добутамин 250 мг/50 мл и/или допамин 50 мг или 200 мг 5 мл;
- сулодексид 500 липасемическая ЕД;
- левосимендан 0,25% 5 и 10 мл;
- натрия хлорид.

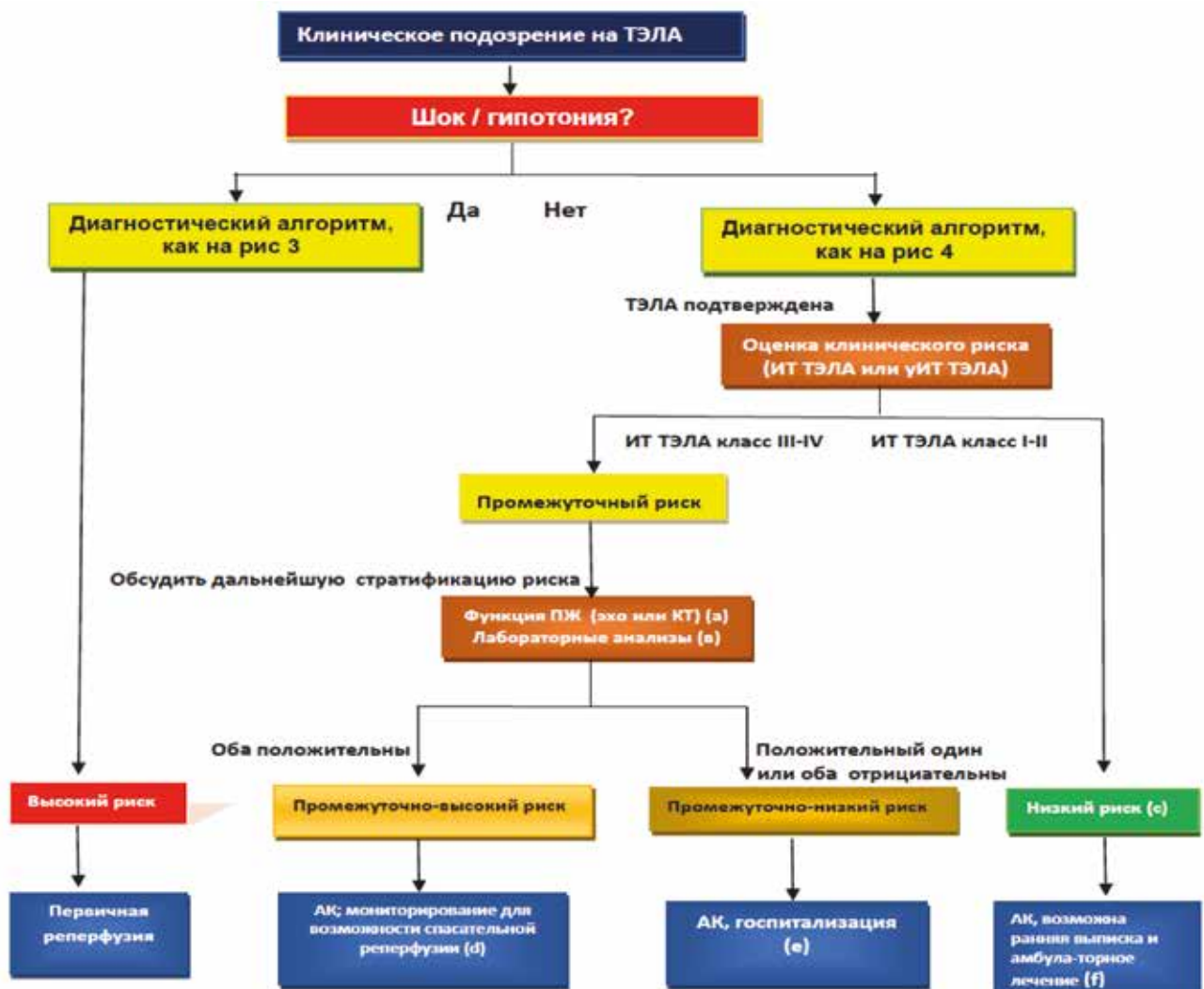


Рисунок 2. Алгоритм действий при неотложных ситуациях при подозрении на ТЭЛА

Примечание: а – обнаружение дисфункции ПЖ по данным эхокардиографии или результатам КТ, сделанным в процессе установления диагноза ТЭЛА, свидетельствует об увеличении ПЖ (соотношения ПЖ/ЛЖ с коэффициентом $\geq 0,9$); определение уровня сердечных тропонинов должно быть сделано во всех случаях, за исключением, когда первичная реперфузия не является методом лечения, например, в результате тяжелой сопутствующей патологии или ограниченной продолжительности жизни пациента.

б – маркеры повреждения миокарда (например, повышение уровня сердечных тропонинов I или T в плазме) или показатели сердечной недостаточности в результате дисфункции правого желудочка (повышение предсердно-натрийуретического пептида в плазме). Если лабораторные анализы для сердечных биомаркеров были сделаны во время начального диагностического обследования (например, в отделении для больных с болями в грудной клетке) и были положительными, в таких случаях необходимо на эхокардиографии оценить функцию ПЖ, или размер ПЖ должен быть (пере-) оценен на КТ.

с – больные с ИТ ТЭЛА I-II или уИТ ТЭЛА = 0 с увеличением уровня биомаркеров сердца или с признаками дисфункции ПЖ по данным методов визуализации также должны быть классифицированы как больные низкой категории риска. Это может относиться к ситуациям, в которых результаты методов визуализации или биомаркеров известны до расчета индекса клинической тяжести. Эти пациенты, вероятно, не являются кандидатами для амбулаторного лечения.

д – тромболитиз показан в случае появления клинических признаков гемодинамической декомпенсации; хирургическая эмболектомия из легочных сосудов или чрескожное катетер-направленное лечение могут быть рассмотрены как альтернативное лечение системному тромболитизу, особенно, при высоком риске кровотечений.

е – необходимо мониторирование больных с подтвержденной ТЭЛА и положительным результатом тропонина даже в случаях отсутствия признаков дисфункции ПЖ на эхокардиографии и КТ.

ф – упрощенная версия ИТ ТЭЛА еще не валидирована в проспективных исследованиях для амбулаторного лечения. Другие показатели, чем ИТ ТЭЛА, были использованы в критериях включения в двух нерандомизированных исследованиях только с однородной группой больных.

Рекомендации	Класс	Уровень
Можно рассмотреть возможность хирургической легочной эмболектмии при промежуточно-высоком риске у больных с возможным высоким риском кровотечения на фоне тромболитической терапии (а)	Пб	С
При возможности высокого риска кровотечения на фоне тромболитической терапии у больных промежуточного, но высокого риска необходимо обсудить возможность проведения катетер-направленной терапии (а)	Пб	В

Примечание: а – только в случае наличия опытного специалиста и доступных ресурсов учреждения.

Немедикаментозное лечение:

Диета – стол №10. Режим – 1,2.

Хирургическое вмешательство:

Хирургическая эмболектмия из ЛА:

Показание к операции:

- абсолютные противопоказания к ТЛТ;
- неэффективность ТЛТ;
- внутрисердечный тромб при открытом овальном окне.

Катетерная эмболектмия из ЛА:

Показание к операции:

- абсолютные противопоказания к ТЛТ;
- неэффективность ТЛТ.

Другие виды лечения:

- кислородотерапия при сатурации кислорода меньше;
- установка венозных фильтров при ТЭЛА.

Рекомендации	Класс	Уровень
Фильтры в НПВ следует рассматривать для имплантации только при абсолютном противопоказании к применению антикоагулянтной терапии	IIa	С
Фильтры в НПВ следует рассматривать для имплантации у больных с рецидивом ТЭЛА, несмотря на терапевтический уровень антикоагулянтной терапии	IIa	С
Рутинное применение кава-фильтра при ТЭЛА не рекомендуется	III	В

6) Показания для консультации специалистов:

- консультация интервенционного кардиолога для проведения катетер-направленного тромболизиса;
- консультация кардиохирурга для проведения хирургической тромбоэмбоэктомии из легочных артерий.

7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

Дальнейшее ведение:

- ТЭЛА высокого риска и при степени тяжести ТЭЛА IV и V класса.

8) Индикаторы эффективности лечения:

- количество успешной ТЛТ при ТЭЛА высокого риска;
- клиническое улучшение (купирование болевого синдрома, признаков недостаточности правого желудочка, стабилизация показателей гемодинамики, показателей ЭКГ и ЭхоКГ).

Рекомендации	Класс	Уровень
Ранняя выписка и амбулаторное лечение		
Больные с острой ТЭЛА низкого риска могут быть выписаны раньше, но с продолжением антикоагулянтной терапии в амбулаторных условиях. При этом необходимо обеспечить правильное амбулаторное наблюдение с адекватной антикоагулянтной терапией	IIa	В

13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ: нет.

14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ: нет.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

- АВК – антагонист витамина К
- ОКС – острый коронарный синдром

- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- УВМ – ударов в минуту
- МНП – мозговой натрийуретический пептид
- АД – артериальное давление
- СВ – сердечный выброс
- КТ – компьютерная томография/томограмма
- ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легоч-

ная гипертензия
 КУЗИ – компрессионная венозная ультрасонография
 ТГВ – тромбоз глубоких вен
 ЕОК – Европейское общество кардиологов
 МНО – Международное нормализованное отношение
 НПВ – нижняя полая вена
 НМГ – низкомолекулярные гепарины
 ЛЖ – левый желудочек, левожелудочковый
 МДКТ – мультidetекторная компьютерная томография (ангиография)
 МРА – магнитно-резонансная ангиография
 НОАК – новые витамин К-независимые пероральные антикоагулянты
 НТ МНПН – протерминальный промозговой натрийуретический пептид
 ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
 ТЛТ – тромболитическая терапия
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий
 ЛЭЭ – легочная эндоартериэктомия
 ИТ ТЭЛА – индекс тяжести ТЭЛА
 ЛГ – легочная гипертензия
 рТАП – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена
 ПЖ – правый желудочек, правожелудочковый
 УИТ ТЭЛА – упрощенный индекс тяжести ТЭЛА
 TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана
 ТГВ – тромбоз глубоких вен
 ТЭЭ – трансэзофагиальная эхокардиография
 ТК – трикуспидальный клапан
 НФГ – нефракционированный гепарин
 В/П – вентиляционно/перфузионная сцинтиграфия
 ВТЭ – венозная тромбоэмболия
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ОИМ – острый инфаркт миокарда
 КАГ – коронарная ангиография

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

Сугралиев Ахметжан Бегалиевич – кандидат медицинских наук, член рабочей группы по тромбозам ЕОК, член АСС, тромбокardiолог, ангиолог ЦИО ЦКБ МЦ УДП РК.

Абсеитова Сауле Раимбековна – доктор медицинских наук, профессор, АО «Национальный научный медицинский центр» главный научный сотрудник отдела инновационных технологий в кардиологии и кардиохирургии, главный внештатный кардиолог МЗСР РК.

Калиева Шолпан Сабатаевна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», заведующая кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, главный внештатный клинический фармаколог МЗСР РК.

17. Конфликт интересов: нет.

18. Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

Список рецензентов:

Артыкбаев Жанибек Токенович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий курсом анестезиологии и реаниматологии РГП на ПХВ «Научный исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» МЗСР РК.

Список литературы

- 1) Andreozzi G., Bignaminin A., Davi G., et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The SURVET Study: A Multicenter, Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 2015; 132: 1891–1897, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930.
- 2) 2014 ESC. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* (2014). 35: 3033–3080 doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- 3) Рекомендации Европейского общества кардиологов 2014 года по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочных артерий. *Терапевтический вестник* №2, 2015.

Клопидогрел – терапия, основанная на надежных клинических данных

В. Хрибар – BScChemTech, MBA
КРКА, г. Любляна, Словения

Острые коронарные синдромы (ОКС) являются главной причиной смертности и одним из основных поводов для госпитализации в развитых странах. Ввиду высокого уровня смертности и повторных инфарктов ОКС представляет собой основную проблему здравоохранения. Клопидогрел имеет надежную доказательную базу по применению в качестве эффективного и хорошо переносимого антитромбоцитарного препарата для вторичной профилактики ишемических осложнений у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ОКС, и является широко распространенным в кардиологической практике препаратом. В рамках основных исследований была установлена важная роль клопидогрела при лечении инфаркта миокарда с подъемом или без подъема сегмента ST и при чрескожных коронарных вмешательствах для снижения смертности, частоты повторных инфарктов и нежелательных сердечно-сосудистых явлений. Клопидогрел компании КРКА (Зилт¹) имеет надежную доказательную базу, основанную на многочисленных пострегистрационных клинических исследованиях, демонстрирующих его эффективность и безопасность.

Ключевые слова: доказательная медицина, острый коронарный синдром, клопидогрел, эффективность, безопасность.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются основной причиной смерти в развитых странах и, согласно прогнозам, к 2020 году также станут таковой в развивающихся странах. Среди них наиболее распространенной является ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая связана с высокой заболеваемостью и смертностью. Клинические проявления ИБС включают безболеую ишемию, стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда (ИМ), сердечную недостаточность и внезапную смерть [1]. Пациенты с болью в груди составляют значительную часть всех пациентов, госпитализированных с острыми заболеваниями в Европе, и представляют собой серьезную проблему здравоохранения [1, 2]. Таким образом, улучшение исходов болезни у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) является главной задачей здравоохранения [2].

Тромбоциты играют центральную роль в развитии атеротромбо-

за, основного патологического звена ОКС. Следовательно, достаточное ингибирование агрегации тромбоцитов является одной из основных целей лечения ОКС. Блокада рецептора аденозина дифосфата (АДФ) подтипа P2Y₁₂ на клеточной мембране тромбоцитов была признана основным механизмом ингибирования тромбоцитов [2].

Применение антитромбоцитарных средств, в частности тиенопиридинов, стало стандартным подходом к лечению пациентов с ОКС. Тиенопиридины для перорального применения берут свое начало с тиклопидина, тиенопиридина первого поколения, который, хотя и является эффективным средством для необратимого блокирования рецепторов тромбоцитов P2Y₁₂, склонен вызывать гематологические нежелательные реакции, такие как тромбоцитопеническая пурпура (ТП), апластическая анемия, тромбоцитопения и т.д. Клопидогрел, тиенопиридин второго поколения, является более безопасным, поскольку его применение приводит к меньшему коли-

честву гематологических нежелательных реакций, в особенности ТП. Благодаря этому клопидогрел почти полностью вытеснил тиклопидин, являясь предпочтительным ингибитором P2Y₁₂ при ОКС [3]. В настоящее время стандартная пероральная антитромбоцитарная терапия для пациентов с ОКС (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМБП ST) и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСП ST)) и после стентирования представляет собой комбинацию ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибитора P2Y₁₂ тиенопиридина – клопидогрела, которую рекомендуется применять сроком до одного года [4].

Клопидогрел является одним из наиболее изученных препаратов. В рандомизированных клинических исследованиях с ним принимали участие свыше 100 000 пациентов [5, 6]. Доказательства, полученные в ходе крупных рандомизированных исследований, неизменно свидетельствуют о благоприятном влиянии клопидогре-

¹ Препарат может быть доступен не во всех странах.

ла при ОКС [5]. Клиническая эффективность клопидогрела была продемонстрирована в качестве дополнительной терапии к АСК при ИМБП ST, ИМСП ST и чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ), а также в качестве антитромбоцитарной монотерапии для вторичной профилактики [4].

Клопидогрел компании КРКА – препарат Зилт – обеспечивает терапию, основанную на надежных клинических данных. Эффективность и безопасность препарата Зилт была доказана в рамках нескольких клинических исследований с участием около 1500 пациентов с различными клиническими состояниями (рис. 1). Кроме того, более чем за девять лет присутствия стал одним самых часто назначаемых клопидогрелов [7–9].

Зилт в терапии пациентов с ИМБП ST – прямое сравнительное клиническое исследование

Преимущество клопидогрела в комбинации с АСК перед монотерапией АСК, которое наблюдалось в ходе исследования CURE, стало основанием для обычного использования двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИМБП ST [5]. Двойная антитромбоцитарная терапия для пациентов с ИМБП ST также являлась основной конечной точкой при прямом сравнении оригинального клопидогрела с препаратом Зилт. Основной целью исследования, помимо исследования биоэквивалентности, являлось доказательство терапевтической эквивалентности клопидогрела компании КРКА и оригинального клопидогрела [10]. В рамках данного исследования пациенты с нестабильной стенокардией и ИМБП ST были случайным образом разделены на две экспериментальные группы: в дополнение к АСК пациенты получали оригинальный клопидогрел (группа I) или Зилт (группа II).

Оба препарата вводились пациентам в нагрузочной дозе

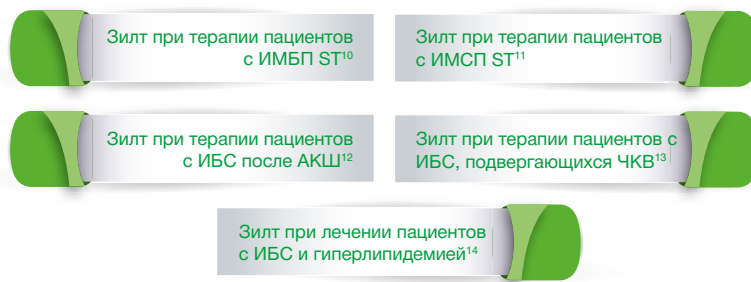


Рисунок 1. Основные клинические исследования компании КРКА, проведенные с препаратом Зилт у широкой группы пациентов [10–14]

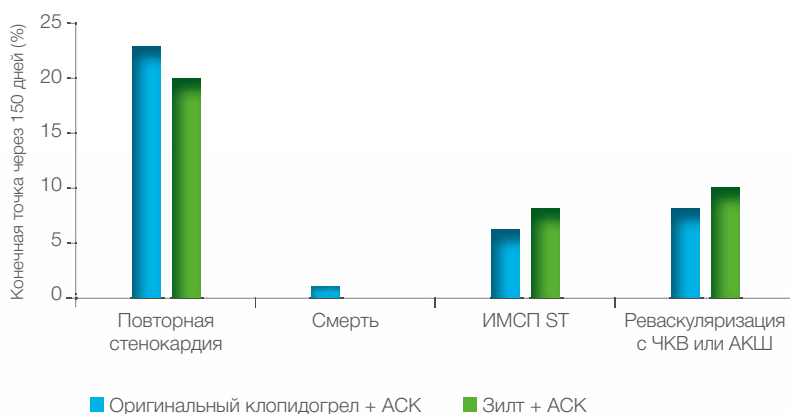


Рисунок 2. Частота неблагоприятных явлений через 150 дней терапии препаратом Зилт и АСК или оригинальным клопидогрелом и АСК в прямом клиническом исследовании [10]

300 мг с последующим длительным приемом в дозе 75 мг/день. Была проанализирована частота проявления серьезных коронарных явлений – повторная стенокардия, ИМСП ST, ЧКВ или аортокоронарное шунтирование (АКШ) и смерть (первичная конечная точка) на 8-й, 15-й, 30-й и 150-й день мониторинга. Через 150 дней исследования не отмечалось статистически существенных различий в уровне смертности, частоте ИМСП ST, повторной стенокардии и реваскуляризации (рис. 2) [10].

Также не отмечалось различий в течение последующего наблюдения (на 8-й, 15-й, 30-й день). В группе I в течение 150 дней было зафиксировано два случая смерти (2%), в группе II не было зафиксировано ни одного смертного случая, следовательно, статистически значимой разницы в уровне смертности не наблюдалось. Необходимо отметить, что причиной всех смертей стало развитие повторного ИМ.

Частота проявления комплексных критериев оценки в течение 150 дней составила 39,9% в группе I и 38,3% в группе II, что не представляет статистически значимой разницы между группами (табл. 1). Эти результаты однозначно свидетельствуют о терапевтической эквивалентности препарата Зилт и оригинального клопидогрела [10].

Безопасность лечения представляла вторичный критерий оценки. Основными признаками данного критерия были сильные и слабые кровотечения и тромбоцитопения (уровень тромбоцитов <100×10⁹/л). В течение 150-дневного периода в экспериментальных группах не наблюдалось кровотечений и случаев тромбоцитопении. Ни один из пациентов не прервал лечение в связи с развитием нежелательных реакций. Статистически значимых различий в эффективности терапии (влияние на жесткие конечные точки) и безопасности между оригинальным клопидогрелом и препаратом Зилт обнаружено не было [10].

Таблица 1. Частота комбинированных и специфических неблагоприятных событий через 150 дней лечения препаратом Зилт или оригинальным клопидогрелом в прямом сравнительном клиническом исследовании [10]

	8-й день		15-й день		30-й день		150-й день	
	оригинальный клопидогрел n=100	Зилт n=60	оригинальный клопидогрел n=100	Зилт n=60	оригинальный клопидогрел n=100	Зилт n=60	оригинальный клопидогрел n=100	Зилт n=60
Комбинации исходов, n (%)	16 (16)	9 (15)	25 (25)	12 (20)	30 (30)	15 (25)	38 (39,9)	23 (38,3)
Смерть, n (%)	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0
ИМ, n (%)	4 (4)	3 (5)	4 (4)	3 (5)	4 (4)	3 (5)	6 (6,25)	5 (8,3)
Повторная стенокардия, n (%)	10 (10)	3 (5)	17 (17)	6 (10)	20 (20)	9 (15)	22 (22,9)	12 (20)
Реваскуляризация, n (%)	2 (2)	3 (5)	4 (4)	3 (5)	6 (6)	3 (5)	8 (8,3)	6 (10)

Зилт в терапии пациентов с ИМСП ST

CLARITY и COMMIT – два основных исследования, в ходе которых была определена роль клопидогрела при лечении пациентов с ИМСП ST. Результаты этих двух исследований позволили клопидогрелу стать стандартной терапией для этой группы пациентов [15]. Зилт также изучался в исследовании для терапии пациентов с ИМСП ST, в котором наблюдение над пациентами проводилось в течение 30 дней с момента начала заболевания. Сразу после госпитализации и постановки диагноза ИМСП ST пациенты получали двойную антитромбоцитарную терапию, состоящую из АСК (100 мг/день) и оригинального клопидогрела (75 мг/день). На 5-й день лечения пациенты получали Зилт (75 мг/день) вместо оригинального клопидогрела. Исследование убедительно продемонстрировало, что Зилт эффективно снижает агрегацию тромбоцитов и что пациенты с ИМСП ST хорошо переносят терапию [11].

Зилт в терапии пациентов с ИБС после АКШ

В рамках широко известного исследования CAPRIE, проведенного с клопидогрелом, долгосрочный прием клопидогрела

обуславливал небольшие, но статистически значимые преимущества над АСК в снижении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями [16]. В рамках проспективного 3-месячного клинического исследования, проведенного с участием пациентов с ИБС после АКШ, применение препарата Зилт (75 мг/день) привело к более благоприятному клиническому прогнозу со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с применением АСК (75–100 мг/день). До проведения АКШ уровни спонтанной агрегации тромбоцитов (АТ) были существенно повышены; к началу лечения они были практически одинаковы у всех пациентов. После АКШ через 12–14 дней после лечения препаратом Зилт и АСК в обеих группах наблюдалось снижение интенсивности АТ, спровоцированной АДФ (АТ_{АДФ}). Уровень снижения индуцированной АТ_{АДФ} был более выраженным в результате терапии препаратом Зилт, чем при лечении АСК. Через 3 месяца терапии показатели индуцированной АТ_{АДФ} оставались существенно сниженными по сравнению с исходным уровнем. У всех пациентов, принимавших клопидогрел, уровень АДФ-зависимой АТ был

существенно снижен, лабораторная резистентность не наблюдалась (рис. 3). В течение периода последующего наблюдения не было зафиксировано ни одного случая нестабильной стенокардии, острого ИМ или смерти, а также не возникало сильных или слабых кровотечений и аллергических реакций на клопидогрел. Более слабая антитромбоцитарная активность АСК, резистентность к АСК у некоторых пациентов и ее связь с неблагоприятными коронарными явлениями в значительной степени стимулировали применение более сильных антитромбоцитарных препаратов, таких как клопидогрел, а также их комбинации с АСК, особенно у пациентов с высоким риском. Пациенты с ИБС, у которых часто есть осложнение в виде хронической сердечной недостаточности, конечно же, могут быть включены в группу с высоким риском с учетом коронарных явлений и потребностью в особом внимании в ходе антитромбоцитарной терапии. Этот риск часто повышается в случае резистентности к АСК. Применение препарата Зилт приводит к очень вдохновляющим результатам: у пациентов с ИБС после АКШ не проявлялась резистентность к препарату, а также отсутствовали коронарные явления [12].

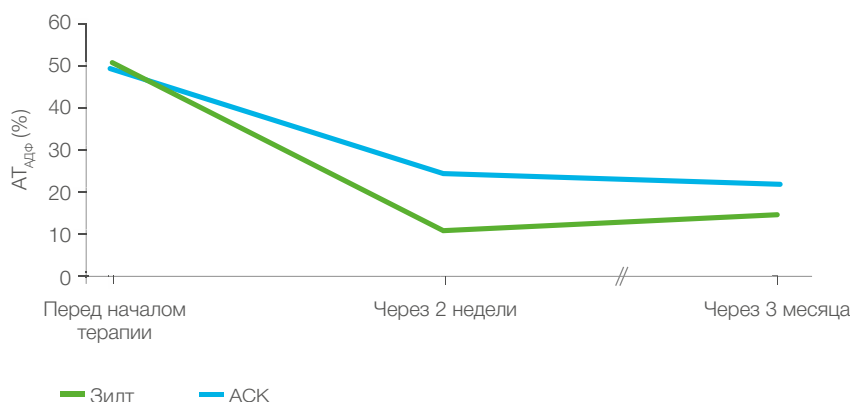


Рисунок 3. Динамика $AT_{A_{ДФ}}$ у пациентов с ИБС после АКШ при терапии препаратом Зилт и АСК [12]

Зилт в терапии пациентов с ИБС, которые подвергаются ЧКВ

Роль клопидогрела в снижении неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений после коронарного стентирования была хорошо изучена в рамках исследований PCI-CURE и CREDO. Результаты этих крупных клинических исследований у пациентов с ОКС и стабильной стенокардией говорят о благоприятном воздействии на снижение частоты нежелательных сердечно-сосудистых явлений, если пациенты предварительно получают клопидогрел в дозе 300 мг. При этом все же могут отмечаться ишемические сердечно-сосудистые события. Рецидивы ишемических сердечно-сосудистых событий могут являться результатом неудовлетворительной реакции на антитромбоцитарную терапию и индивидуальной вариабельности реакции тромбоцитов на клопидогрел. С учетом этих результатов для пациентов с неудовлетворительной реакцией должны рассматриваться другие терапевтические подходы. В ходе нескольких исследований была зафиксирована связь между резистентностью к клопидогрелу и рецидивом клинических исходов, а также было выдвинуто предположение о том, что лечение более высокой нагрузочной дозой и поддержание дозы клопидогрела могут являться более эффективными, чем ударная доза в 300 мг. Эти исследования также показывают, что клопидогрел в дозе 600 мг начинает действовать быстрее, чем в нагрузочной дозе 300 мг [17].

Эффективность и безопасность препарата Зилт при однократном применении в нагрузочной дозе 600 мг была изучена у пациентов с ИБС, подвергающихся ЧКВ, которые получали АСК в качестве основной антитромбоцитарной терапии. Это исследование выявило статистически значимое снижение уровня агрегации тромбоцитов. Поздний тромбоз стента был отмечен только в 2% случаев через 6 и 8 месяцев после ЧКВ у пациентов, которые не соблюдали терапевтический режим постоянной двойной антитромбоцитарной терапии с применением АСК и клопидогрела. Это исследование подтвердило, что комплексная антитромбоцитарная терапия АСК (75–100 мг) плюс клопидогрел (в нагрузочной дозе 600 мг за 2 часа до ЧКВ и в последующей дозе 75 мг) является эффективной для профилактики острого/подострого тромбоза стента [13].

Зилт в терапии пациентов с ИБС и гиперлипидемией

Текущие европейские рекомендации по терапии ОКС предусматривают, что терапевтические стратегии по ОКС должны учитывать требования для острой фазы, а также долгосрочное лечение. Долгосрочное лечение ОКС предусматривает изменение образа жизни и фармакологическое лечение, которое также включает антитромбоцитарную и гиполипидемическую терапию [1]. В соответствии с рекомендациями было проведено четырехмесячное исследование для оценки фармакодинамики и клинической эффективности пре-

паратов компании КРКА (клопидогрел и аторвастатин) у пациентов с ОКС и гиперлипидемией. Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа получала клопидогрел в виде монотерапии, 2-я группа – комбинацию клопидогрела и аторвастатина, а 3-я группа – аторвастатин в монотерапии. Измерялся липидный профиль крови, индуцированная АТ и действие цитохрома P450 изоформы 3A4. Результаты показали, что клопидогрел не оказывал влияния на липидный профиль крови, но существенно снижал индуцированную АТ. Его эффективность была продемонстрирована в комбинации с аторвастатином, несмотря на сниженную активность цитохрома P450 изоформы 3A4. Гиполипидемический эффект аторвастатина наблюдался как при монотерапии, так и в комбинации с клопидогрелом. Данное исследование подтвердило высокую эффективность антитромбоцитарного препарата клопидогрела и гиполипидемического препарата аторвастатина, что способствовало их широкому применению в кардиологической практике, в частности при лечении пациентов с ОКС [14].

Заключение

Приведенные выше клинические исследования обеспечили необходимые доказательства, подтверждающие преимущества клопидогрела для пациентов с ОКС [5]. Доказательная база, накопленная в течение последнего десятилетия, убедительно свидетельствует о роли двойной антитромбоцитарной терапии с применением АСК и клопидогрела для пациентов с широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Таким образом, исследования с применением препарата Зилт принесли важные результаты и расширили клиническую базу данных, которые соответствуют известным литературным источникам о клопидогреле и отсутствуют для любой другой генерической формы клопидогрела. Высокая эффективность и безопасность препарата Зилт, несомненно, может способствовать лучшему соблюдению терапевтических режимов пациентами с ОКС. ■

Список литературы

1. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2999–3054.
2. Abergel E., Nikolsky E. Ticagrelor: An investigational oral antiplatelet treatment for reduction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 963–77.
3. Birkeland K., Parra D., Rosenstein R. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: focus on ticagrelor. *J Blood Med* 2010; 1: 197–219.
4. Fintel D.J. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: overview of current and emerging treatment options. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 77–89.
5. Mudawi T.O., Morrison L. Clopidogrel therapy in coronary heart disease: reviewing the evidence and assessing the practice. *J R Coll Physicians Edinb* 2008; 38: 100–7.
6. Askari A.T., Lincoff A.M., eds. Antithrombotic drug therapy in cardiovascular disease. New York. Springer 2010.
7. Data on file. KPKA, d. d., Novo mesto, Slovenia, 2013.
8. KPKA, d. d., Novo mesto. Annual report 2005.
9. CEGEDIM, ePharma market, IMS, Intellix, Medicube, PharmStandart, PharmaZoom 2013.
10. Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Капилевич Н.А., Ефимова Е. Современные подходы к профилактике тромботических осложнений у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Болезни сердца и сосудов*, 2009 г.; 4: 4–9.
11. Сироткина О.В., Богданова Е.В., Боганькова Н.А., Столярова А.Н., Вавилова Т.В., Болдуева С.А. Эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2009 г.; 8 (1): 51–5.
12. Гринштейн Ю.И., Савченко Е.А., Филоненко И.В., Гринштейн И.Ю., Савченко А.А. Зилт у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий после аортокоронарного шунтирования. Предварительные результаты открытого рандомизированного сравнительного исследования ЗЕВС. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2008 г.; 7 (6): 1–7.
13. Осиев А.Г., Мироненко С.П., Коледа Н.В., Соловьев О.Н. Применение антиагрегантной терапии для профилактики тромбоза стентов при выполнении чрескожной транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, 2010 г.; 6: 37–9.
14. Сивков А.С., Пауков С.В., Балугян Р., Кукес В.Г., Журавлева М.В., Сивков С.И., Фарафонова Т.Н. Оценка фармакодинамики и клинической эффективности клопидогрела и аторвастатина у больных с острым коронарным синдромом и гиперлипидемией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2009 г.; 8 (4): 76–83.
15. Chua D., Ignaszewski A. Clopidogrel in acute coronary syndromes. *BMJ* 2009; 338: b1180.
16. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
17. Mathew S.T., Subbaiah G.D., Viswanadhan P.V. et al. Rationale and role of high loading dose clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Pharmacology & Pharmacy* 2012; 3: 481–4.
18. Hamdalla H. and Steinhubl S.R. Clinical efficacy of clopidogrel across the whole spectrum of indications: percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J Suppl* 2006; 8 (suppl G): G20–G24.

Хроническая сердечная недостаточность: особенности клинических проявлений в пожилом возрасте



В.Н. Ларина, Б.Я. Барт

Кафедра поликлинической терапии №1 Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Статья посвящена хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста. Освещаются распространенность заболевания, факторы риска, особенности клинической картины и диагностики сердечной недостаточности в пожилом возрасте.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, пожилой возраст, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

V.N. Larina, B.Ya. Bart

Chronic Heart Failure in Elderly Patients

The article deals with chronic heart failure in the elderly population. Prevalence, risk factors, features of clinical course, and diagnosis of heart failure in elderly patients are described.

Keywords: chronic heart failure, elderly population, coronary artery disease, arterial hypertension, heart failure with preserved ejection fraction.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой синдром с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость, снижение физической активности, отеки) и клинических признаков (увеличение шейных вен, мелкопузырчатые хрипы в легких, смещение верхушечного толчка влево). Первопричиной является нарушение структуры или функции сердца, в результате которого оно не в состоянии удовлетворить потребности организма в кислороде при нормальном давлении наполнения сердца (это возможно лишь при повышении давления наполнения камер сердца).

Хроническая сердечная недостаточность выявляется у 23 млн. человек в мире. В нашей стране клинически выраженная ХСН I–II функционального класса (ФК) встречается у 5,1 млн. человек, III–IV ФК – у 2,4 млн. человек [1–3].

Установленные и предполагаемые факторы риска развития ХСН представлены в табл. 1.

Возраст является важнейшим фактором риска развития ХСН. Заболевание встречается у 8,4% лиц в возрасте ≥ 75 лет и у 0,7% в возрасте от 45 до 54 лет. В Европейской части РФ 65,5% больных ХСН составляют лица в возрасте от 60 до 79 лет. На долю лиц данного возраста приходится 68,1% случаев ХСН III–IV ФК среди всех больных, имеющих данное заболевание. К 2016 г. по сравнению с 1996 г. ожидается увеличение абсолютного количества больных, страдающих ХСН, более чем наполовину в возрасте от 65 до 75 лет и еще в большей степени у лиц старше 75 лет.

Старение населения и формирование ХСН тесно взаимосвязаны, поскольку с возрастом сердечно-сосудистая система претерпевает инволютивные из-

менения, предрасполагающие к развитию кардиальной дисфункции. Утолщение интимы, гипертрофия внутренней эластической мембраны, увеличение количества коллагена в сосудистой стенке сопровождаются прогрессирующей потерей эластичности крупных артерий, что приводит к увеличению систолического и пульсового **артериального давления** (АД), повышению постнагрузки и систолического сосудистого стресса. Снижение функциональных резервов миокарда у пожилых людей делает их более уязвимыми к развитию ХСН (как при наличии поражения миокарда, так и без него) в разных клинических ситуациях (анемия, инфекции, нарушения ритма, **артериальная гипертензия** (АГ), инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, почечная недостаточность). При обследовании пожилых больных выявляют па-

Таблица 1. Установленные и предполагаемые факторы риска развития ХСН

<p>Большие клинические факторы риска Возраст, мужской пол, артериальная гипертензия, гипертрофия ЛЖ, инфаркт миокарда, клапанные пороки сердца, сахарный диабет</p>
<p>Малые клинические факторы риска Курение, дислипидемия, хроническая болезнь почек, альбуминурия, синдром ночного апноэ, анемия, повышение частоты сердечных сокращений, малоподвижный образ жизни, питание, низкий социально-экономический статус, психологический стресс</p>
<p>Иммуноопосредованные Перипаритальная кардиомиопатия</p>
<p>Инфекции Вирусные, паразитарные (болезнь Чагаса), бактериальные</p>
<p>Токсические воздействия Химиотерапия (антрациклины, циклофосфамид, 5-фторурацил), противоопухолевая терапия (трастузумаб, ингибиторы тирозинкиназы), кокаин, нестероидные противовоспалительные препараты, тиазолидиндионы, доксазозин, алкоголь</p>
<p>Генетические предикторы SNP, семейный анамнез, врожденные пороки сердца</p>
<p>Морфологические предикторы Увеличение конечно-диастолического размера ЛЖ, увеличение массы миокарда ЛЖ, бессимптомная дисфункция ЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ</p>
<p>Биомаркеры Иммунной активации (фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, С-реактивный белок, инсулиноподобный фактор роста), натрийуретические пептиды, высокочувствительный сердечный тропонин</p>

Обозначения: ЛЖ – левый желудочек, SNP – однонуклеотидный полиморфизм.

тологические изменения в разных органах и системах, обусловленные многими причинами и изменениями возрастного характера.

Особенностью ХСН в пожилом возрасте является наличие нескольких этиологических факторов, приводящих к ее развитию. Главными причинами ХСН у лиц этой возрастной категории являются АГ, ишемическая болезнь сердца и их сочетание, а также сахарный диабет и ожирение в сочетании с кардиоваскулярной патологией.

Симптоматическая сердечная недостаточность в пожилом возрасте нередко протекает с сохраненной фракцией выброса, особенно у женщин с АГ, в том числе изолированной систолической, которая тесно ассоциируется с возникновением ХСН. Фремингемское исследование позволило определить предикторы возникновения ХСН с сохраненной фракцией выброса **левого желудочка (ЛЖ)**, которыми оказались:

женский пол (**отношение шансов (ОШ)** 2,29; 95% **доверительный интервал (ДИ)** 1,35–3,90), систолическое АД (ОШ 1,13 на каждые 10 мм рт.ст.; 95% ДИ 1,04–1,22) и фибрилляция предсердий (ОШ 4,23; 95% ДИ 2,38–7,52).

В отличие от лиц более молодого возраста в пожилом возрасте ХСН не встречается в виде изолированного заболевания и всегда сопровождается другими заболеваниями и состояниями, которые необходимо принимать во внимание. Одновременное наличие многих заболеваний изменяет клиническую картину, затрудняя тем самым диагностику и выбор оптимального и безопасного лечения (табл. 2).

Помимо полиморбидности для пожилых больных характерна малосимптомная ХСН, практически не беспокоящая больных, с минимумом жалоб, поскольку сопутствующие заболевания часто скрывают или маскируют основные симптомы и признаки забо-

левания.

Классическими симптомами сердечной недостаточности являются одышка, периферические отеки и усталость.

Одышка, как один из ранних симптомов заболевания, первоначально возникает только при физической нагрузке и проходит после ее прекращения. Нередко на начальных этапах заболевания при физической нагрузке выявить одышку нелегко, поскольку некоторые пожилые больные, ведущие малоподвижный образ жизни, не замечают ее появления. В дальнейшем, по мере прогрессирования заболевания, одышка появляется при легкой нагрузке, а затем и в покое. Причина появления данного симптома объясняется застоем крови в венозном русле малого круга кровообращения, приводящем к уменьшению газообмена в легких и раздражению дыхательного центра. Появление одышки в положении больного с низким изголовьем (ортопноэ)

Таблица 2. Полиморбидность – «избыточность патологии»; ≥4 заболевания у 80% пожилых больных с ХСН

Состояние	Последствия
Почечная дисфункция	Ухудшается при приеме диуретиков, ИАПФ
Анемия	Ухудшение клинических симптомов
Хронические заболевания легких	Диагностические ошибки
Ортостатическая гипотензия	Ухудшение при лечении ХСН, риск падений
Патология опорно-двигательного аппарата	НПВП ухудшают клинические симптомы, антагонизм с ИАПФ
Депрессия, социальная изоляция	Снижение приверженности к лечению, ухудшение прогноза
Недержание мочи	Усугубляется приемом диуретиков, ИАПФ (кашель)
Ослабление когнитивной функции, снижение слуха, нарушение зрения	Снижение приверженности к лечению

Обозначения: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

и уменьшение в положении сидя свидетельствует о значительно выраженном нарушении гемодинамики в малом круге кровообращения.

Наряду с одышкой нередко больных беспокоит непродуктивный кашель, появляющийся в горизонтальном положении, в основном в ночное время, или после физической нагрузки. Его возникновение объясняется застоем крови в легких, отеком слизистой оболочки бронхов и раздражением соответствующих кашлевых рецепторов.

К числу ранних жалоб относятся ощущение сердцебиения, появляющееся при физической нагрузке, а затем и в покое. Сердцебиение, как результат синусовой тахикардии, возникает вследствие активации симпатoadренальной системы.

Отеки на ногах, которые на ранних стадиях заболевания локализуются в области стоп, лодыжек и появляются во второй половине дня, также нередко беспокоят больных с ХСН. Причины возникновения отечного синдрома многообразны, но в первую очередь они обусловлены задержкой натрия и воды в организме, застоем крови в венозном русле большого круга кровообращения и повышением гидростатического давления

в капиллярном русле. Периферические отеки обычно отсутствуют у правильно леченных пациентов даже при наличии у них тяжелой систолической дисфункции миокарда.

Нередко при сердечной недостаточности имеет место никтурия, возникающая относительно рано. Причиной никтурии является увеличение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и уровня натрийуретического пептида, что способствует повышенному мочеотделению.

Уменьшение кровотока в органах брюшной полости и повышение венозного давления приводят к снижению печеночного кровотока и поражению печени, в основе которого лежат морфологические и функциональные изменения. Механизмами, приводящими к гипоксии печени при ХСН, являются пассивный венозный застой, ишемия (уменьшение сердечного выброса) и артериальная гипоксемия. К клиническим формам поражения печени при ХСН относятся застойная гепатопатия, ишемический гепатит, кардиальный фиброз и цирроз печени. В пожилом возрасте чаще встречается ишемический гепатит, риск развития которого связан с прогрессивным снижением систолической функ-

ции ЛЖ и нарастанием симптомов сердечной декомпенсации. Провоцирующими факторами развития данного состояния являются нарушения ритма, острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии. Преходящее повышение аминотрансфераз (до 10–20 и более норм), коагулопатия и нарушение функции почек позволяют предположить диагноз.

Появление у пожилого больного одышки, утомляемости или периферических отеков может не только быть обусловлено дебютом ХСН, но и служить проявлением других заболеваний и патологических состояний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, анемия, депрессия, когнитивные расстройства. У больных пожилого возраста с ХСН такие проявления заболевания, как ночные приступы удушья (приступообразный характер одышки, сопровождаемый кашлем, возбуждением, чувством страха) и ортопноэ, наблюдаются относительно редко. Необходимо помнить, что периферические отеки не всегда обусловлены сердечной недостаточностью. Повышение гидростатического давления – ведущий патогенетический механизм формирования отечного синдрома не только при ХСН, а также при заболеваниях, проте-

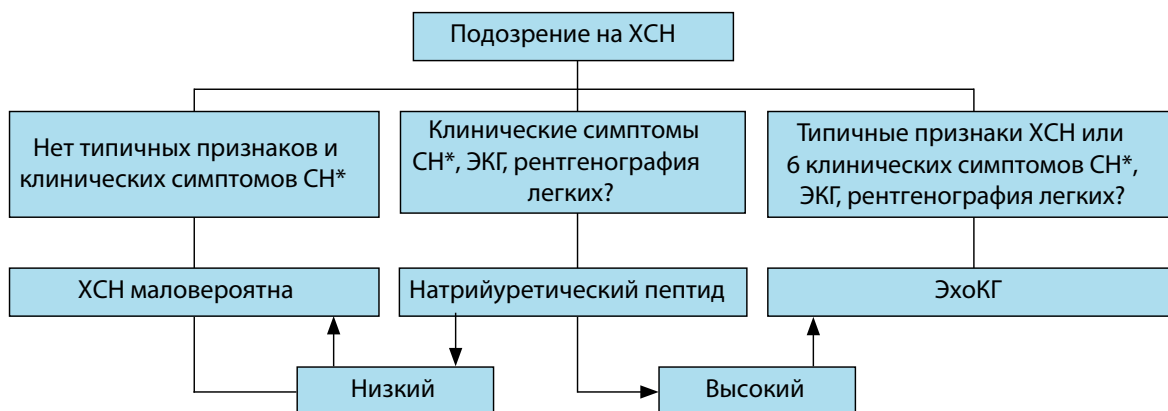


Рисунок. Алгоритм диагностики ХСН у пожилых больных (По Oudejans I. et al., 2011)

* Мужской пол, старший возраст, потеря аппетита, отсутствие тяжелого дыхания, снижение индекса массы тела, ночное ортопноэ. СН – сердечная недостаточность.

кающих с первичной задержкой воды и натрия: эндокринные заболевания – сахарный диабет, гипофункция щитовидной железы; нефритический синдром; острая почечная недостаточность.

Ранними проявлениями ХСН могут быть утомляемость, мышечная слабость, тяжесть в ногах, часто проявляющиеся во время обычной повседневной физической нагрузки (умывания, уборки постели) и не всегда коррелирующие со степенью выраженности одышки и отечного синдрома. Необходимо учитывать, что у больных этой возрастной группы ограничения в выполнении физических нагрузок обычно происходят более медленно, чем у больных других возрастных групп, поскольку они обычно сознательно изменяют образ жизни таким образом, чтобы уменьшить выраженность клинических проявлений сердечной декомпенсации. Кроме того, заболевания опорно-двигательного аппарата и снижение уровня тренированности, а также наличие у многих из них цереброваскулярной патологии не позволяют достигнуть больным того уровня физической активности, при котором появляется одышка.

Патология опорно-двигательного аппарата (артриты, артрозы), хроническая венозная и лимфатическая недостаточность нередко маскируют появление отеков сердечного происхождения.

Больные старшей возрастной группы, кроме указанных выше симптомов, могут жаловаться на головную боль, головокружение, синкопальные состояния, плохое настроение, раздражительность, нарушение сна.

Выявить симптомы при сборе анамнеза нередко бывает сложно из-за сопутствующих когнитивных расстройств, присутствующих у 38% больных пожилого возраста с ХСН. Больные с когнитивными расстройствами затрудняются представить данные анамнеза, неспособны к соблюдению режима и рекомендаций врача, могут не помнить симптомов или не обращать особого внимания на происходящие изменения в самочувствии до тех пор, пока их состояние существенно не ухудшится, вплоть до развития отека легких.

Хроническая сердечная недостаточность значительно ухудшает качество жизни больных, ограничивая их полноценное существование. На качество жизни больных, особенно в пожилом возрасте, влияют депрессия, тревожность, социальная изоляция. Клинически выраженная депрессия, которая часто не диагностируется, имеется у 20% пожилых больных с ХСН и в значительной мере снижает ФК ХСН, увеличивает число и продолжительность госпитализаций, негативно влияет на продолжительность жизни

больных.

Диагностика ХСН в пожилом возрасте, так же как и в более молодом возрасте, основывается на данных оценки жалоб, анамнеза, клинических проявлений как при физической нагрузке, так и в покое, объективных и инструментальных исследований. При сборе анамнеза следует обратить внимание на наличие сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, нарушений сердечного ритма, АГ, эпизоды аритмии. В семейном анамнезе необходимо выявить наличие гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии, случаев внезапной смерти, имплантации искусственного водителя ритма, а также заболеваний скелетных мышц, свидетельствующих о генетической обусловленности сердечной недостаточности. Некоторые сопутствующие заболевания легких, почек, печени, анемия могут иметь симптомы, сходные с симптомами сердечной недостаточности, что важно при диагностике и оценке ФК ХСН.

Интерес представляет работа I. Oudejans et al. (2011), целью которой было определение независимых показателей, свидетельствующих о наличии ХСН у больных пожилого возраста. Согласно результатам анализа, ими оказались: мужской пол, старший возраст, потеря аппетита, отсутствие

Таблица 3. **Объективный осмотр больного**

Внешний вид при:	
небольшой продолжительности заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Обычный
длительном течении	<ul style="list-style-type: none"> • Периферический цианоз в области ногтей и кончика носа • Бледность кожных покровов • Желтушный оттенок кожи и слизистых оболочек • Холодные и потные ладони и атрофия мышц
тяжелом течении	<ul style="list-style-type: none"> • Учащенное дыхание в покое или при перемене положения тела
Общие признаки	<ul style="list-style-type: none"> • Смещение верхушечного толчка • Увеличение области сердечной тупости • Появление третьего тона при аускультации • Тахикардия • Низкое систолическое АД • Низкое пульсовое АД • Альтернирующий пульс (пульс с правильным ритмом, но с различным наполнением) • Неправильный пульс (указывает на нарушение ритма сердца)
Задержка жидкости	<ul style="list-style-type: none"> • Отеки лодыжек • Повышение давления в яремных венах (набухшие шейные вены) • Застой в легких (хрипы) • Застой в печени (увеличение размеров печени)

свистящего дыхания, низкий индекс массы тела, ночное ортопноэ. Алгоритм диагностики ХСН в пожилом возрасте, который также включает определение натрийуретического пептида, представлен на рисунке.

Помимо симптомов важно учитывать клинические признаки сердечной недостаточности, которые врач определяет самостоятельно, без применения специального оборудования. Так, дилатация ЛЖ проявляется признаками кардиомегалии (смещение верхушечного толчка; увеличение границ сердечной тупости; появление третьего тона); задержка жидкости в организме – застойными симптомами (отеки разной локализации, чаще на ногах, которые, как правило, симметричные; гепатомегалия; набухшие шейные вены; мелкопузырчатые хрипы); нейроэндокринная активация – повышенным тонусом симпатической нервной системы (тахикардия). При объек-

тивном осмотре больного (табл. 3) необходимо принимать во внимание тот факт, что характер и степень выраженности имеющихся у него клинических проявлений зависят от тяжести сердечной недостаточности.

Опорными пунктами при постановке диагноза ХСН являются:

- характерные симптомы сердечной недостаточности (одышка, утомляемость и ограничения физической активности, отеки) в покое или при нагрузке, или жалобы больного;
- данные физикального обследования (осмотр, пальпация, аускультация) или клинические признаки;
- данные объективных (инструментальных) методов обследования.

Следует помнить, что ни один из классических симптомов ХСН – одышка, отеки лодыжек, усталость – в отдельности не может

использоваться для постановки диагноза. Лечащий врач, принимая во внимание имеющиеся данные анамнеза, клинические симптомы и признаки заболевания, может установить диагноз сердечной недостаточности.

Таким образом, больным старших возрастных групп свойственна полиморбидность, и сердечная недостаточность носит мульти-системный характер. Одышка, повышенная утомляемость и периферические отеки могут быть вызваны многими некардиогенными факторами и не всегда указывают на наличие у больного сердечной недостаточности. Врач всегда должен предполагать сердечно-сосудистые причины недомогания больного и проводить диагностический поиск поражения сердца и гиперволеми. ■

С рекомендуемой литературой Вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Сердечно-сосудистые заболевания – проблема номер один современной России

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



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

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

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

По данным проспективных исследований, осложнения ИБС имеют несколько этапов разви-

тия. Впервые в 1993 г. был представлен континуум – унифицированная схема последовательности развития ИБС и его осложнений. Первый этап – формирование факторов риска: АГ, гиперхолестеринемия, курение, метаболический синдром, сахарный диабет и т.д. В совокупности эти факторы способствуют развитию функциональных изменений артерий жизненно важных органов, в дальнейшем к ним присоединяются структурные нарушения и развивается атеросклероз. Этот процесс может протекать бессимптомно на протяжении 10 лет и более. На втором этапе у пациентов появляются клинические признаки ИБС, стенокардия напряжения. При разрыве нестабильной бляшки и формировании коронарного тромбоза развивается инфаркт миокарда, что в некоторых случаях сопровождается аритмией. В дальнейшем происходит ремоделирование, т.е. структурно-морфологические изменения миокарда с дилатацией желудочков. Чаще всего это приводит к развитию клинических признаков хронической сердечной недостаточности. Континуум завершается терминальным поражением сердца.

Это объясняет большой интерес практических врачей к вопросам правильного ведения больных с ИБС и выбора оптимальных методов лечения. Существующую высокую смертность можно снизить при решительном переходе каждого врача с тактики симптоматического лечения к стратегии комплексной и систематической вторичной профилактики.

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

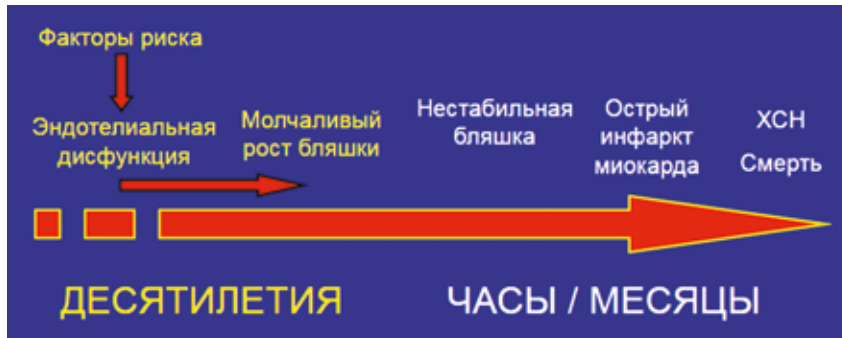


Рисунок. Атеросклеротический континуум

которых оказывает кардиотоксическое действие).

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

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

Патоморфологическим субстратом стенокардии практически всегда являются атеросклеротические сужения коронарных артерий (КА). Стенокардия появляется во время физической нагрузки (ФН) или стрессовых ситуаций при наличии сужения просвета коронарных артерий, как правило, не менее чем на 50–70%. Тяжесть стенокардии зависит от степени стеноза, его локализации, протяженности, количества стенозов, числа пораженных КА и индивидуального коллатерального кровотока. Степень стеноза, особенно эксцентрического, может варьировать в зависимости от изменения тонуса гладких мышц в области атеросклеротической бляшки (АБ), что проявляется в изменении переносимости ФН. Часто стенокардия по патогенезу является смешанной. Наряду с органическим ате-

росклеротическим поражением (фиксированной коронарной обструкцией) в ее возникновении играет роль преходящее уменьшение коронарного кровотока (динамический коронарный стеноз), обычно связанное с изменениями сосудистого тонуса, спазмом, дисфункцией эндотелия.

Постепенно происходят и патологические изменения в почках: сначала почечный кровоток нарушен в незначительной степени, но по мере прогрессирования заболевания развивается внутриклубочковая гипертензия, снижение плазмотока и другие нарушения.

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

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

Немедикаментозное лечение хронических больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями подразумевает изменение образа жизни и является важнейшим элементом терапевтической тактики. Такое лечение показано всем без исключения пациентам вне зависимости от степени заболевания, а также назначенных лечащим специалистом медицин-

ских препаратов. Данный метод предполагает ряд мероприятий, направленных на улучшение качества жизни пациента: полный отказ от курения (в т.ч. и от пассивного), ограничение алкоголя (20 мл красного вина), рациональное питание, которое исключает животные жиры, богатое свежими продуктами растительного происхождения (овощи, фрукты, ягоды, зелень), нежирными сортами мяса птицы, рыбы и морепродуктов, продуктами, которые содержат в своем составе такие обязательные для сердца микроэлементы, как магний и калий, позволяет пациенту корректировать вес, а также уровень холестерина в крови, ограничение соли, повышение физической активности (прогулки, плавание).

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

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

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

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

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

В профилактике приступов стенокардии на первое место при комбинированной медикаментозной и реваскуляризирующей стратегии обычно выходят фармакологические препараты, снижающие нагрузку на сердце и потребность миокарда в кислороде и улучшающие перфузию миокарда.

Антиангинальные препараты, улучшающие прогноз у больных стенокардией:

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

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

отношении коррекции АГ среди лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. В клинической практике у лиц с ИБС и АГ широко применяются антагонисты кальциевых каналов.

В основе антигипертензивного действия антагонистов кальция лежит их способность вызывать выраженную артериальную вазодилатацию в результате инактивации потенциал-зависимых кальциевых каналов сосудистой стенки и тем самым уменьшать общее периферическое сосудистое сопротивление. Эффективность антагонистов кальциевых каналов пролонгированного действия в плане предотвращения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском продемонстрирована в международных исследованиях ALLHAT, ASCOT, INSIGHT и SYSTEURO. В результате клинических и экспериментальных исследований было показано, что антагонисты кальциевых каналов наряду с антигипертензивным эффектом оказывают антиатеросклеротическое действие. По данным Naylor G., ингибирующими эффектами антагонистов кальциевых каналов на процессы, ведущие к атеросклеротическому повреждению, являются угнетение пролиферации клеток гладкой мускулатуры, повышение экспрессии гена рецепторов липопротеидов низкой плотности, уменьшение холестерина влияния на проницаемость клеточной мембраны для ионов кальция, ослабление агрегации тромбоцитов и благоприятное действие на соотношение липопротеидов высокой и низкой плотности. Наряду с этим антагонисты кальциевых каналов повышают коронарный и почечный кровоток, благодаря чему их применяют у больных с сопутствующей стенокардией и при заболеваниях периферических сосудов.

Среди антагонистов кальциевых каналов лидирующие позиции занимает амлодипин, хорошо зарекомендовавший себя с по-

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

Антагонисты кальция наряду с выраженными антигипертензивными свойствами могут оказывать дополнительное антиатерогенное действие. Благоприятное влияние амлодипина на состояние эндотелия сосудов подтверждено в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PREVENT, в котором изучали эффективность терапии амлодипином в предотвращении прогрессирования атеросклероза коронарных и сонных артерий у 825 больных. Поражение атеросклерозом коронарных сосудов в этом исследовании было верифицировано с помощью коронарографии. Результаты 3-летнего наблюдения показали, что в группе пациентов, получавших амлодипин, частота повторных госпитализаций больных была на 31% ниже, чем в группе, получавших плацебо. Хотя в этом исследовании не получено подтверждения влияния амлодипина на прогрессирование коронарного атеросклероза, было выявлено значительное замедление атеросклеротического поражения сонных артерий. Причем уменьшение толщины стенки сонной артерии на фоне лечения амлоди-

пином происходило независимо от динамики АД, что отражало, вероятно, прямое антисклеротическое действие препарата. Этот эффект амлодипина чрезвычайно важен для пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, так как в настоящее время доказана прямая корреляционная зависимость между степенью утолщения комплекса «интима-медиа» сонных артерий и частотой развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта.

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

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

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

продолжительности и выраженности эпизодов ишемии миокарда.

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

Влияние амлодипина на прогноз при ИБС было изучено в многоцентровом рандомизированном двойном плацебо-контролируемом исследовании PREVENT, включившем пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов сердца, подтвержденным результатами коронарографии. В группе больных, получавших амлодипин, было выявлено снижение частоты ангинозных приступов, уменьшение количества госпитализаций, обусловленных ухудшением течения стенокардии, и случаев реваскуляризации миокарда независимо от приема бета-адреноблокаторов, нитратов или липидоснижающих препаратов.

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

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

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

Далее российский эксперт акцентировал внимание аудитории на β -блокаторах (БАБ).

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

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

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

Докладчик обратил внимание еще на одном моменте назначения БАБ – стратегическом снижении числа сердечных сокращений. Тахикардия рассматривается сегодня как самый неблагоприятный фактор в долгосрочном прогнозе больного, страдающего как недостаточностью кровообращения, так и ишемической болезнью сердца. Поэтому БАБ, уменьшая число сердечных сокращений, бесспорно, обеспечивают кардиальную разгрузку и уменьшают риск внезапной смерти пациен-



триметадизин Римекор МВ

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

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

Торговое название

Римекор МВ

Международное непатентованное название

Триметадизин

Лекарственная форма

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 35 мг

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит

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

ядро: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, воск горный гликолиевый (воск монтановый), сополимер метилметакрилата, триметиламмониоэтилметакрилата хлорида и этилакрилата (1:2,0,1) (Eudragit RS PO), магния стеарат

оболочка: Опадрай II розовый (Opadry II Pink): железа оксид красный (E172), полиэтиленгликоль, железа оксид желтый (E172), спирт поливиниловый, тальк, титана диоксид (E171), железа оксид черный (E172)

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний сердца. Прочие кардиотонические препараты. Триметадизин. Код АТХ С01ЕВ15

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

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

Фармакодинамика

Римекор МВ оказывает антигипоксическое действие. Нормализует энергетический метаболизм клеток, предотвращает гипоксии или ишемии. Непосредственно влияя на кардиомиоциты и нейроны головного мозга, оптимизирует их метаболизм и функцию. Цитопротекторный эффект обусловлен повышением энергетического потенциала, активацией окислительного декарбоксилирования и рационализацией потребления кислорода (усиление аэробного гликолиза и замедление окисления жирных кислот за счет селективного ингибирования длинноцепочечной 3-кетотиацил-КоА-тиолазы). Триметадизин поддерживает сократимость миокарда, предотвращает снижение внутриклеточного содержания аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и креатинфосфата. В условиях acidоза нормализует функционирование ионных каналов мембран, препятствует накоплению ионов кальция и натрия в кардиомиоцитах, нормализует внутриклеточную концентрацию ионов калия. Уменьшает внутриклеточный acidоз и повышенное со-

держание фосфатов, обусловленное ишемией миокарда и реперфузией. Препятствует повреждающему действию свободных радикалов, сохраняет целостность клеточных мембран, предотвращает активацию нейтрофилов в зоне ишемии, увеличивает продолжительность электрического потенциала, уменьшает выход креатинфосфокиназы из клеток и выраженность ишемических повреждений миокарда.

При стенокардии сокращает частоту приступов, уменьшает потребность в приеме нитратов, через 2 недели лечения повышает толерантность к физической нагрузке, снижаются резкие колебания артериального давления. Улучшает головокружение и шум в ушах ишемической этиологии. При сосудистой патологии глаз восстанавливает функциональную активность сетчатки глаза.

Показания к применению

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

Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды.

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

Побочные действия

Часто ($\geq 1/100 \leq 1/10$):

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

Редко ($\geq 1/10000 \leq 1/1000$):

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

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

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

Противопоказания

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

Лекарственные взаимодействия

Данных о взаимодействии с другими препаратами нет.

Особые указания

Триметадизин может вызвать и ухудшить симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышенный мышечный тонус), которые должны регулярно контролироваться, особенно у пожилых пациентов. В сомнительных случаях, пациенты должны быть направлены к неврологу для соответствующих исследований.

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

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

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

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

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

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

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

В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение.

Период лактации

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

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

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или потенциально опасными механизмами, требующих повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций.

Передозировка

Данные о случаях передозировки ограничены.

Лечение: симптоматическое.

Форма выпуска и упаковка

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

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

Условия хранения

Хранить при температуре от 15 °С до 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

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

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ОАО «Нижфарм», Российская Федерация

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

Представительство ОАО «Нижфарм»
050043, Республика Казахстан,
г. Алматы, мкр. Хан-Танури, 556
тел.: (727) 398-64-91, 398-64-92, 398-64-93,
243-45-03, 243-45-04
факс: (727) 398-64-95
e-mail: almaty@stada.kz

та. Надо помнить еще об одном механическом влиянии БАБ: уменьшая число сердечных сокращений, БАБ увеличивают продолжительность диастолы, что позволяет более полно заполнить левый желудочек и позволяет, хорошо «растянувшись», увеличить сократимость миокарда.

Иными словами, три точки приложения БАБ – снижение потребности в кислороде, снижение числа сердечных сокращений, пробуждение гибернирующих клеток, суммарно приводят к увеличению продолжительности жизни пациента. Основная проблема, с которой сталкивается врач, когда речь идет о БАБ у больных с недостаточностью кровообращения – это стратегия выбора как самого препарата, так и стратегия ответа на вопрос, когда будет назначен БАБ.

О тактике назначения БАБ. В исследовании MER-IT-HF БАБ «наслаивался» на ингибитор АПФ. В соответствии с классической тактикой больной ждал, пока титровался ингибитор АПФ, а затем применялся БАБ. Однако есть целая когорта пациентов (с ярко выраженной регургитацией на митральном клапане; больной с низкой фракцией выброса; больной с особенной аускультативной картиной – при резком снижении первого тона систолический шум на верхушке, который проводится в аксиллярную зону, это больной с постоянной тахикардией, с выраженным застоем по двум кругам кровообращения; больной, переживший один или два инфаркта миокарда), когда эта тактика невозможна ввиду длительного временного интервала, необходимого для титрации иАПФ и последующего наслаивания БАБ. В данном случае такой больной имеет очень большой риск внезапной смерти. Вот почему важна вторая технология применения БАБ, когда необходимо решить этот вопрос у постели больного и оценить риск внезапной смерти. Если риск высокий, то врач вправе поменять технологию и

назначить БАБ первыми. В крупнейшем исследовании SIBIS-III, в котором эта технология была апробирована, применялся препарат бисопролол. В течение 8 недель происходила титрация препарата, выход на дозы, близкие к 10 мг (что является оптимальным). В результате исследования SIBIS-III у больных снизился риск внезапной смерти в течение первых 6 месяцев – на 50%, и это значимое снижение продолжалось до 18 месяцев. Назначение бисопролола сразу, не дожидаясь титрации иАПФ, привело к значимому снижению внезапных смертей. Внезапные смерти при втором и третьем функциональном классе – это первая причина смерти у больных с сердечной недостаточностью. Поэтому основной вывод исследования SIBIS-III – это то, что врач может использовать технологию использования БАБ первыми, до назначения ингибиторов АПФ всегда, когда стоит проблема высокой вероятности внезапной смерти.

К вопросу назначения БАБ больному с недостаточностью кровообращения в стадии декомпенсации абсолютное большинство докторов не назначают БАБ. Однако исследование COMET показало, что если больной до декомпенсации получал БАБ и продолжает получать его в период декомпенсации – это необходимо для больного. Поскольку в период декомпенсации нейроэндокринный дисбаланс становится главной причиной тяжелых нарушений ритма, и внезапной смерти и неуправляемого ухудшения состояния пациента. Безусловно, в применении БАБ накопилось огромное количество новых знаний. Это и разные технологии, и совершенно новый взгляд на использование БАБ в период декомпенсации больных. Поэтому БАБ сегодня еще раз подтвердили свою жизненную необходимость. Во-первых, их следует применять у всех пациентов с недостаточностью кровообращения. Во-

вторых, соблюдать закон – БАБ титруются на повышение (то есть нет устоявшихся доз, дозы надо титровать на повышение). Необходимо также помнить, что первые недели титрации дозы на повышение очень тяжелые, потому что в этот период может ухудшиться состояние пациента. Через 3 недели наблюдается увеличение и фракции выброса, и улучшение самочувствия пациента. Но главное, конечно, состоит в том, что БАБ – это самый мощный способ снизить показатели внезапной смерти.

В реальной жизни артериальная гипертензия является самым частым сопутствующим спутником ишемической болезни сердца. Больной с АГ, страдающий ИБС в форме проявлений стенокардии, переживший инфаркт миокарда, обязан получать БАБ, потому что это снижает риск его смерти.

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

Также спикер обратил внимание на такой немаловажный

аспект: целевым уровнем числа сердечных сокращений у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией, является 55–60 ударов в мин. Поэтому одновременно решаются две проблемы: назначение максимально возможной дозы БАБ и достижение целевого уровня числа сердечных сокращений.

Следует учитывать, что пациенты на терапии БАБ – это больные, имеющие выраженную ишемическую болезнь сердца. Как правило, это люди, которые должны находиться на диете №1 или даже №2, то есть с контролируемым объемом потребления холестерина. Это люди, которые получают сопутствующую терапию, например, статины. Поэтому уровень воздействия БАБ нивелируется назначением статинов с соблюдением диеты нашими пациентами. Поэтому данная проблема требует весьма взвешенного и очень сбалансированного подхода.

В фармакотерапии пациентов ИБС предпочтение следует отдавать селективным БАБ пролонгированного действия. Этим требованиям отвечает высокоселективный β 1-адреноблокатор – бисопролол, удачно сочетающий в себе достоинства липо- и гидрофильных БАБ, длительный период полувыведения и небольшое число побочных эффектов.

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

Данные проведенных исследований показали, что применение бисопролола не только уменьшает выраженность клинической симптоматики, но и существенно улучшает прогноз. У больных со стабильной стенокардией количество и продолжительность проходящих эпизодов ишемии могут быть значительно уменьшены, отмечается снижение летальности, заболеваемости ИБС и улучшение

общего состояния больных. Бисопролол способствует повышению толерантности к физической нагрузке в большей степени, чем атенолол и метопролол, он вызывает значимое повышение физической нагрузки и дозозависимое действие на ее переносимость. Показано, что бисопролол в значительно большей степени, чем атенолол и метопролол, улучшает качество жизни больных и снижает тревожность, утомление. Очень важно, что бисопролол уменьшает сердечно-сосудистую летальность и риск развития фатального ИМ у больных высокого риска, подвергаемых кардиохирургическим вмешательствам.

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

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

В качестве дополнения к основному лечению могут также использоваться препараты метаболической терапии. Данные лекарственные средства, как следует из их названия, влияют на метаболизм сердечной мышцы, улучшая ее работу в условиях хронической ишемии. Одним из широко известных препаратов этой группы является триметазидин. Механизм его действия хорошо

изучен, данный препарат рекомендован для лечения ИБС достаточно давно. Основным эффектом триметазидина является вызываемое им повышение устойчивости клеток сократительного миокарда к ишемическим воздействиям путем изменения характера их метаболической активности. Влияя на биохимические процессы, происходящие в клетке, триметазидин способствует усилению аэробного гликолиза и блокирует β -окисление жирных кислот. Он также оказывает антигипоксическое, антиангинальное и кардиопротективное воздействие.

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

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

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

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

Подготовила Айгуль Рахметова

УДК 616.127-005.8+616-007.17-07-08:615.03

Влияние препарата магния на аритмогенез, морфофункциональные параметры сердца и уровни оксипролинемии у больных инфарктом миокарда с недифференцированной дисплазией соединительной ткани



Е.П. Мирошниченко
 Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь
 ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
 им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

В исследовании была изучена взаимосвязь уровней оксипролина в сыворотке крови со структурно-функциональными параметрами сердца и характером аритмического синдрома у пациентов инфарктом миокарда (ИМ) с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) на фоне медикаментозной коррекции препаратом магния.

Было выявлено, что повышение оксипролина в сыворотке крови в 1-е сутки ИМ имеет место у пациентов как с, так и без НДСТ. У пациентов с ИМ на фоне НДСТ наблюдалось нарастание уровня оксипролинемии к 28-у дню после развития инфаркта, а также более выраженное постинфарктное ремоделирование сердца: в виде увеличения размеров полостей левых отделов сердца, а также снижения сократительной способности миокарда. Кроме того, развитие инфаркта миокарда у больных с НДСТ, по сравнению с пациентами без НДСТ, характеризуется большей частотой пароксизмальных наджелудочковых нарушений ритма и пароксизмальной желудочковой тахикардии. Дополнительное включение в лечение ИМ у больных с НДСТ препарата магния способствует снижению уровня оксипролинемии и частоты наджелудочковых нарушений ритма.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, соединительная ткань, инфаркт миокарда, оксипролин, ремоделирование сердца, нарушения сердечного ритма.

Е.Р. Miroshnichenko

Effects of magnesium on arrhythmogenesis, morphological and functional parameters of the heart and levels of oxyprolinemia in myocardial infarction in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia

Effects of magnesium therapy on serum oxyproline levels dynamics, cardiac structural and functional parameters and characteristics of the arrhythmic syndrome in myocardial infarction (MI) patients with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) have been studied. It was revealed that the increase of serum oxyproline on the 1st day of MI occurs in patients both with and without UCTD. Patients with UCTD were characterized by progressive elevation of oxyproline levels by day 28 of MI and displayed more pronounced post-infarction cardiac remodeling with left ventricle dilatation and decrease of its contractility, greater frequency of paroxysmal supraventricular arrhythmias and paroxysmal ventricular tachycardia compared to the group of patients without UCTD.

Adding of magnesium to standard therapy of MI in patients with UCTD were associated with the reduction of oxyprolinemia levels and of supraventricular arrhythmias frequency.

Keywords: undifferentiated connective tissue dysplasia, connective tissue, myocardial infarction, oxyproline, cardiac remodeling, cardiac arrhythmia.

В литературных источниках не утихают споры о проблеме своевременной диагностики и лечении дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [3, 5, 8, 11].

Ранее считалось, что ДСТ проявляется в основном в детском и юношеском возрасте. Однако в настоящее время, учитывая прогрессирующее течение, генетически детерминированную аномалию развития соединительнотканного матрикса, проявляющуюся клиническим полиморфизмом и полиорганными поражениями, ДСТ имеет место во всех возрастных группах [4, 5, 8, 11, 12].

Общепринято различать дифференцированные ДСТ, которые имеют четко очерченную генетическую природу (несовершенный

остеогенез, синдром Марфана, синдром Эллерса-Данло) и недифференцированные ДСТ (НДСТ), напоминающие фенкопии дифференцированной ДСТ. Наиболее часто в педиатрической практике встречаются НДСТ [5, 8].

С возрастом количество маркеров дисплазии и риск развития аневризмы аорты, тромбоэмболий, инфекционного эндокардита и аритмии, которые могут стать причиной внезапной смерти больных, неуклонно прогрессирует [1, 10].

Поскольку формирование компонентов соединительной ткани на протяжении внутриутробного развития обусловлено участием магний-зависимых ферментов, имеющийся врожденный дефицит магния способствует снижению активности магний-зависимой аденилатциклазы, обеспечивающей удаление дефектного коллагена, что приводит к избыточной деградации коллагена со снижением его синтеза [3].

Известно, что магний является одним из важнейших внутриклеточных макроэлементов, кофактором более 300 важнейших биохимических и физиологических процессов в организме, регулирующих функционирование сердечно-сосудистой и психонейроиммуноэндокринной систем. Дефицит магния способствует развитию вегетативного дисбаланса и формированию аритмического синдрома, коррекция которого зачастую затруднена, вследствие возникающих изменений в структурах клапанного и подклапанного аппарата, а также в проводящей системе сердца [6, 9, 10]. Кроме того, дефицит магния ассоциируется с повышением уровня атерогенных липидов [15], что можно считать факторами риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца в целом и ИМ, в частности [2].

Накоплено немало данных, свидетельствующих о причастности ДСТ к нарушениям репаративно-восстановительных процессов в сердечной мышце при развитии инфаркта миокарда. Биохимическим маркером катаболизма коллагена является оксипролин, исследования которого в биологических жидко-

стях отражают процесс коллагенообразования [7].

В связи с вышеизложенным, для улучшения течения репаративно-восстановительных процессов в сердечной мышце после развития ИМ, профилактики аритмического синдрома и оптимизации постинфарктного ремоделирования соединительнотканного матрикса сердца у больных с НДСТ представляется целесообразным использование препарата магния.

Материал и методы

Обследовано 112 пациентов с ИМ с зубцом Q, среди них 26 (23,2%) женщин и 86 (76,8%) мужчин.

I группу составили 22 больных ИМ с НДСТ (21 (95,4%) мужчина и 1 (5%) женщина; средний возраст составил $57,32 \pm 1,94$ года), получавших магния лактат дигидрат 186 мг + пиридоксин гидрохлорид 10 мг (Магне В6, производство компании «Санofi-Авентис», Франция) в дозе 2 таблетки 2 раза в сутки с первого дня развития ИМ в течение 28 дней.

II группу составили 30 больных ИМ с НДСТ (средний возраст – $59,68 \pm 2,35$ года), получавших только стандартную терапию; из них 6 (20%) женщин и 24 мужчины (80%).

III группу составили 60 пациентов (средний возраст $63,0 \pm 1,82$ года) с ИМ без наличия НДСТ, среди которых 19 женщин (31,7%) и 41 мужчина (68,3%).

Контрольная группа была представлена 32 практически здоровыми лицами без признаков сердечно-сосудистой патологии (10 (31,2%) женщин и 22 (68,8%) мужчины; средний возраст $52,7 \pm 1,2$ года).

От всех обследованных лиц было получено согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты с гемодинамически значимыми пороками сердца (в том числе, с пролапсом митрального клапана, сопровождающимся митральной регургитацией), коронарогенными заболеваниями миокарда, злокачественными новообразованиями, болезнями почек, печени с нарушением их функции, острыми и хроническими инфекци-

онными и воспалительными заболеваниями.

Наряду с оценкой клинико-anamnestических данных проводили стандартные лабораторные исследования, регистрацию данных электрокардиографии (ЭКГ) в динамике, эхокардиографию (ЭхоКГ).

Лечение ИМ проводилось согласно протоколу лечения больных ИМ с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST [13]. Частота назначения препаратов основных сердечно-сосудистых групп у больных ИМ с и без НДСТ не различалась.

Оценку состояния соединительной ткани осуществляли путем выявления стигм дисэмбриогенеза с использованием фенотипической карты M.J. Glesby (M.J. Glesby, R.E. Pyeritz, 1989) на основе модифицированной карты А.И. Мартынова с соавторами [14]. Критерием наличия НДСТ служило присутствие шести и более стигм [5]. Уровень оксипролина в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом на фотоэлектроколориметре КФК-3. Сроки определения в динамике: 1-е, 14-е и 28-е сутки от начала развития ИМ.

Структурные и функциональные характеристики сердца оценивали с помощью ЭхоКГ, проводившейся на аппарате EnVisor (компания Philips). Определяли следующие параметры: диаметр правого желудочка (ПЖ), левого предсердия (ЛП), конечно-систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), фракцию выброса левого желудочка (ФВ).

Относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС) рассчитывали по формуле:

$$\text{ОТС ЛЖ} = (\text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП}) / \text{КДРЛЖ}$$

Индекс массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ММЛЖ/S}$$

где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, S – площадь поверхности тела.

При этом массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.V. Devereux:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times ((\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КЦРЛЖ})^3 - \text{КЦРЛЖ}^3) - 13,6$$

и индексировали к поверхности тела. Значения и ММЛЖ более 125 г/м² у мужчин и более 110 г/м² у женщин рассматривались как признаки гипертрофии левого желудочка.

Для выявления нарушений ритма и проводимости, эпизодов ишемии миокарда проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (DiaCard v2.0 Solvaig) на 28-е сутки от начала развития ИМ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Результаты исследований представлены в виде медианы (Me) и значений I и III квартилей (Q_I-Q_{III}). Для оценки достоверности различий показателей между больными 1-й, 2-й и 3-й групп и контрольной группой использовали непараметрический U-критерий Mann-Whitney. Достоверность изменений показателей в динамике оценивали с помощью непараметрического критерия согласованных пар Wilcoxon. В качестве непараметрического критерия, характеризующего наличие и силу связи между изучаемыми параметрами, применялся коэффициент ранговой корреляции К. Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и их обсуждение

Данные относительно динамики содержания оксипролина в сыворотке крови больных ИМ на фоне сопутствующей НДСТ и без нее представлены в таблице 1.

Как видно из данных таблицы 1, концентрация оксипролина в сыворотке крови больных с ИМ была достоверно выше, чем в контроле, на всем протяжении периода наблюдения (до 28-х суток ИМ). Через 14 дней после развития ИМ у больных II и III групп наблюдалось статистически значимое повышение уровня оксипролина в сыворотке крови по сравнению с показателями 1-х суток ИМ. В I группе, напротив, происходило достоверное снижение уровня оксипролина, как по сравнению с показателями первых суток, так и с контролем. К 28-м суткам ИМ концентрация оксипролина крови в группах больных II и III продолжала увеличиваться по сравнению с 14-ми сутками ИМ, в то время как в I группе уровень оксипролина достоверно снижался. Причем в группе больных ИМ с НДСТ без назначения препарата магния в сравнении с группой ИМ без НДСТ на 28-е сутки отмечалось достоверное увеличение уровня оксипролинемии.

При проведении сравнительного анализа динамики уровня оксипролина II и III групп больных с ИМ от показателей I группы достоверность различий была достигнута только на 28-ой день ИМ (p<0,05).

Таким образом, развитие ИМ приводит к достоверному повышению оксипролина в сыворотке крови, что свидетельствует о де-

структивных изменениях, возникающих в соединительной ткани (СТ) миокарда при его инфарктировании. Причем активация процессов деградации коллагена, наблюдающаяся у пациентов с НДСТ, может отрицательно влиять на течение процессов фиброобразования и структурно-функциональные параметры миокарда.

Этот факт подтверждает выводы других исследователей о том, что оксипролин является биохимическим маркером деградации СТ при ИМ и говорит об остроте патологического процесса [7].

В связи с этим, проведено сравнительное исследование эхокардиографических показателей у больных ИМ, развившемся на фоне сопутствующей НДСТ и без таковой. Исследование проводили на 7-е сутки после развития ИМ. Результаты представлены в таблице 2.

При анализе эхокардиографических показателей было выявлено достоверное увеличение размеров ЛП, КДРЛЖ, КСРЛЖ, а также снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ во всех исследуемых группах пациентов, в сравнении с контролем. В группах I и II имело место уменьшение ТЗСЛЖ, в сравнении с контролем, чего не наблюдалось в группе III. В то же время, ТМЖП и ОТС в I и II группах оказались достоверно меньше при сравнении как с группой кон-

Таблица 1. Содержание оксипролина в сыворотке крови больных инфарктом миокарда

Сроки ИМ	Уровень оксипролина в сыворотке крови (мкмоль/л)							
	I группа (n=22)		II группа (n=30)		III группа (n=60)		Группа контроля (n=32)	
	Me	Qt (L-H)	Me	Qt (L-H)	Me	Qt (L-H)	Me	Qt (L-H)
1-е сутки	62,20*	54,20 74,80	58,22*	53,10 61,30	57,50*	49,68 61,85		12,80
14-е сутки	53,90*†§	51,80 74,30	61,60*†§	59,65 58,50	61,10*†	55,80 71,50	14,60	
28-е сутки	48,20*†	38,10 53,80	65,05*† §	62,30 68,50	62,10*† §	58,40 66,08		16,10

* – достоверность отличия от показателя контрольной группы (p<0,05);

† – достоверность отличия от показателей в 1-е сутки ИМ (p<0,05);

§ – достоверность отличия от показателей на 28-е сутки ИМ (p<0,05);

|| – достоверность отличия от показателей I группы в соответствующие сроки после развития ИМ (p<0,05);

§ – достоверность отличия показателей между II и III группами в соответствующие сроки после развития ИМ (p<0,05);

Таблица 2. Структурно-функциональные характеристики сердца у больных инфарктом миокарда с и без недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Показатели	I группа (n=22)		II группа (n=30)		III группа (n=60)		Группа контроля (n=32)	
	Me, Qt (L-H)							
ЛП, см	4,35*	3,80	4,30*	3,80	4,20*	4,00	3,90	3,60
		4,60		4,60		4,60		4,00
КДР ЛЖ, см	5,70*	5,30	5,70*§	5,13	5,20*†	4,90	5,00	45,10,90
		6,60		6,00		5,63		
КСР ЛЖ, см	4,47*	4,30	4,50*§	3,88	3,90*†	3,40	3,30	3,10
		5,50		4,95		4,63		3,85
ТЗС ЛЖ, см	0,90*	0,80	0,90*	0,80	1,00	0,90	1,00	0,90
		1,00		1,00		1,00		1,00
ТМЖП, см	0,90*	0,80	0,90*§	0,80	1,0†	0,90	1,00	0,90
		1,00		0,98		1,10		1,00
ФВ ЛЖ, %	35,00 *	32,00	38,00*§	29,25	46,00*†	42,00	59,00	56,00
		40,00		42,75		47,00		66,00
ПЖ, см	2,40*	2,20	2,20†	2,00	2,20†	2,00	2,00	2,00
		2,60		2,50		2,40		2,30
иММЛЖ, г/м ²	134,85*	104,40	116,45*	107,55	120,75	87,65	112,50	93,60
		173,50		137,13		147,60		116,58
ОТС	0,29*	0,28	0,32*§	0,27	0,38†	0,33	0,38	0,38
		0,37		0,36		0,43		0,40

* – достоверность отличия от показателя контрольной группы (p<0,05);

† – достоверность отличия от показателей I группы (p<0,05);

§ – достоверность отличия показателей между II и III группами (p<0,05).

троля, так и с больными III группы. При оценке систолической функции ЛЖ снижение его ФВ, по сравнению с контролем, отмечается во всех группах, но при межгрупповом сравнении достоверное снижение наблюдалось в I и II группах, по сравнению с группой III (p<0,05).

Проводя анализ соотношения структурно-функциональных параметров сердца, следует отметить, что в группах больных ИМ с НДСТ имеет место более выраженное увеличение размеров полости ЛЖ, снижение насосной функции ЛЖ, по сравнению с больными ИМ без НДСТ. При этом значимых различий между группами пациентов с ИМ и НДСТ, получавших и не получавших препарат магния, выявлено не было.

При изучении взаимосвязей уровня оксипролина крови со структурными и функциональными параметрами сердца при развитии ИМ только во II группе выявлены достоверные корреляции уровня оксипролина на 14-е сутки с ТМЖП (r=0,37; p=0,04). В I и III группах ста-

тистически достоверных связей обнаружено не было.

При проведении холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ на 28-е сутки от начала развития ИМ различные нарушения ритма были зарегистрированы у больных ИМ всех исследуемых групп. Сравнительный анализ показал, что у больных II группы значительно чаще регистрировались парные наджелудочковые экстрасистолы (НЭ) – в 80% случаев, в отличие от больных I и III групп, где парные НЭ составили 55% и 42% случаев, соответственно. Кроме того, у больных II группы достоверно чаще, в 27% случаев, выявлялись пароксизмы наджелудочковой тахикардии (НТ), пароксизмы желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции предсердий (ФП) регистрировались у 23% и 37% больных, соответственно, в отличие от больных I группы, где пароксизмы НТ выявлялись у 18% больных, а количество пароксизмов ЖТ и ФП регистрировались в 23% и 32% случаев, соответственно (p<0,05).

Значительно реже эти нарушения сердечного ритма обнаруживались у больных ИМ без НДСТ – 18%, 13% и 20% случаев, соответственно. При изучении взаимосвязей между уровнем оксипролина сыворотки крови и показателями ХМ ЭКГ в 1-е сутки были отмечены корреляционные связи в I группе (r=0,49; p=0,04) с количеством парных НЭ, а в III группе – с парными желудочковыми экстрасистолами (ЖЭ) (r=0,28; p=0,03).

При изучении взаимосвязей между характеристиками аритмического синдрома и структурно-функциональными параметрами сердца во II группе была отмечена обратная корреляционная связь показателей ФВ ЛЖ с общим количеством ЖЭ (r=-0,36; p=0,04), а в III группе – прямые корреляционные связи размеров ЛП с общим количеством НЭ (r=0,31; p=0,02), парных НЭ (r=0,27; p=0,04), частотой пароксизмов ФП (r=0,26; p=0,03).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с НДСТ при раз-

витии ИМ разрушение коллагенового матрикса миокарда происходит более активно и носит более затяжной характер. Учитывая, что уровень оксипролина крови является маркером активности процесса разрушения соединительной ткани, резонно предположить, что указанная особенность является одним из факторов развития у пациентов с НДСТ дезадаптивного варианта постинфарктного ремоделирования сердца, характеризующегося преобладанием процессов растяжения стенки ЛЖ и снижения его сократительной способности над процессами компенсаторной гипертрофии миокарда. Это является косвенным свидетельством того, что генетически детерминированные дефекты структуры и метаболизма соединительной ткани, имеющие место у

пациентов, страдающих НДСТ, могут являться самостоятельным фактором, определяющим снижение резерва компенсаторного постинфарктного ремоделирования сердца и, соответственно, ухудшающими прогноз у больных рассматриваемой категории. Кроме того, вышеперечисленные процессы, происходящие в миокарде, могут являться причинами его электрической нестабильности и, соответственно, развития нарушений ритма сердца.

Выводы

В 1-е сутки ИМ имеет место повышение оксипролина в сыворотке крови независимо от наличия, либо отсутствия НДСТ. При этом, в группах больных без дополнительной медикаментозной коррекции препаратом магния повышение уровней

оксипролина крови сохраняется на протяжении, как минимум, 28-ми дней.

Наличие НДСТ при развитии ИМ ассоциируется с ремоделированием сердца, характеризующимся преобладанием дилатационной реакции и снижением сократительной функции левого желудочка над гипертрофическим ответом.

При ИМ у больных с НДСТ, по сравнению с пациентами без НДСТ, значительно чаще встречаются такие нарушения сердечного ритма, как парная НЭ, пароксизмальные НТ, ФП и ЖТ.

Назначение препарата магния больным ИМ с НДСТ способствует уменьшению выраженности гипертрофии левого желудочка, а также уменьшению частоты наджелудочковых нарушений сердечного ритма. ■

Список литературы

1. Акатова Е.В., Николин О.П., Мартынов А.И. Результаты длительного наблюдения и фармакотерапии у пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – №3. – С. 27–30.
2. Беловол, А.Н. Крапивко С.А., Кравчун П.П. Гипомагниемия, как предиктор декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2-го типа // Атериальная гипертензия. – 2013. – №4. – С. 35–39.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и пиридоксин: основы знаний. 2-е издание. – М.: Миклош, 2012. – 456 с.
4. Гнусаев С.Ф., Кадурина Т.П., Семячкина А.Н. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы // Российский сборник научных трудов с международным участием / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.П. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. – Москва–Тверь–Санкт-Петербург: ООО РГ «ПрЕ 100», 2010. – 482 с.
5. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. – Аналитический обзор. – СПб.: изд-во «Ольга», 2007. – 80 с.
6. Земцовский Э.В., Рева С.В., Тимофеев Э.В. и др. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц с фаномной внешностью // Вестник аритмологии. – 2010. – №5. – С. 47–52.
7. Ким А.Б., Путятин А.Н. Динамика биохимических маркеров репаративного фиброза при осложненном течении инфаркта миокарда // Кардиология. – 2010. – №12. – С. 10–14.
8. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани / Руководство для врачей. – СПб.: ЭЛБИ, 2009. – 714 с.
9. Махмудова Ф.М. Особенности кардиогемодинамики и функционального состояния миокарда левого желудочка у подростков с дисплазией соединительной ткани сердца // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – №1. – С. 119–123.
10. Нечаева Г.Н., Москвина Ю.В., Друк И.В., Логинова Е.Н. Временные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с аритмическим синдромом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани на фоне приема препарата магнерот // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – №3. – С. 59–63.
11. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Системная патология соединительной ткани / Под ред. Ю.И. Строева. – СПб.: ЭЛБИ, 2014. – 368 с.
12. Сидорович О.В., Горемыкин В.И., Елизарова С.Ю. и др. Особенности развития и течения заболеваний, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани, у детей пубертатного возраста // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – №1. – С. 123–126.
13. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 2569–2619.
14. Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue // J. Amer. Med. Assoc. – 1989. – Vol. 262. – P. 523–528.
15. Shechter M. Does magnesium have a role in the treatment of patients with coronary artery disease? // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2003. – Vol. 3. – P. 231–239.

Статья впервые опубликована в журнале «Крымский терапевтический журнал», №2, 2016 г., стр. 66–71. Выказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи, и могут не совпадать с мнением ТОО «Санофи-Авентис Казахстан» или издания «Человек и Лекарство – Казахстан». Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. Санофи не несет ответственности за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье.

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

ет клинически значимых изменений в профиле плазменной концентрации лозартана.

Гидрохлортиазид

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

Распределение

Лозартан

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

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид проходит через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком, но не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Лозартан

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

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

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид не метаболизируется.

Элиминация

Лозартан

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

После приема внутрь плазменная концентрация лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально, $T_{1/2}$ 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 меченного 14 C лозартана 35% радиоактивности обнаруживается в моче, тогда как 58% радиоактивности связано с фекалиями.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид 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 гидрохлортиазид выделяется в неизменном виде.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов:

Пациенты пожилого возраста

Лозартан – Гидрохлортиазид

Плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита и абсорбция гидрохлортиазид 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 гидрохлортиазид. Оказывает гипотензивный эффект, выраженный в большей степени, чем каждый компонент в отдельности. Лозап Плюс обладает диуретическим эффектом, входящий в его состав гидрохлортиазид, повышает активность ренина в плазме, увеличивает секрецию альдостерона, уменьшает концентрацию калия в сыроворотке 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. Гидрохлортиазид, 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/гидрохлортиазид 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/гидрохлортиазид 12,5 мг с каптоприлом 50 мг/гидрохлортиазид 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/гидрохлортиазид 12,5 мг вызывал дозо-

зависимое, 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 AT1). Ангиотензин II связывается с AT1-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 *in vitro* и *in 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 AT1-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 AT1-рецептора, также как интенсификация эффектов, опосредованных брадикинином, или развитие отеков (1,7% у пациентов, принимавших лозартан и 1,9% – у пациентов, принимавших плацебо) не относятся к лозартану.

Лозартан действует, блокируя реакции на ангиотензин I и ангиотензин II, без влияния на эффекты брадикинина, что соответствует специфичности действия лозартана. В противоположность этому, ингибиторы АПФ, блокируя реакцию на ангиотензин I и усиливая реакцию на брадикинин, не изменяют реакцию на ангиотензин II. Таким образом, фармакодинамические эффекты лозартана отличаются от таковых у ингибиторов АПФ.

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

таковой от пациентов, лечившихся плацебо (2,6%) и от пациентов, лечившихся гидрохлоротиазидом (4,1%), в то время как частота сообщений о кашле от пациентов, лечившихся ингибиторами АПФ, составила 8,8%.

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

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

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

У больных с левожелудочковой недостаточностью, положительная гемодинамика и нейрогормональные эффекты индуцируются дозами 25 мг и 50 мг лозартана, этот эффект охарактеризован повышением сердечного индекса, снижением легочного капиллярного давления (заклинивающего давления), резистентности сосудистой системы среднего системного артериального давления и частоты сердечных сокращений, вследствие снижения циркулирующих уровней альдостерона и норадреналина. Частота возникновения гипотензии была 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 ателолола 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 проявляет 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 ателолола ($p=0,001$, 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 ателолол. 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 ателолола 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 ателолола 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 дости-

гается 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 пациентов 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 исходя из имеющихся данных).

В клинических исследованиях с лозартаном калия и гидрохлоротиазидом, побочных реакций, связанных с комбинацией лекарственных средств, не наблюдалось. Побочные реакции ограничиваются ранее наблюдавшимися 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 возникло 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
- ортостатические 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 представилось возможным):

Часто

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

Нечасто

- анемия, болезнь Шенлейн-Геноха, эхиноз, гемолиз
- анорексия, подагра
- беспокойство, тревога, панические атаки, спутанность сознания, депрессия, необычные сновидения, нарушение сна, сонливость, нарушение памяти
- повышенная возбудимость, парестезия, периферическая невропатия, тремор, мигрень, обморок
- нечеткость зрения, чувство жжения в глазах, конъюнктивит, снижение остроты зрения
- вертиго, звон в ушах
- артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, боль в области грудины, стенокардия, AV-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
- 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 м²).

Лекарственные взаимодействия

Лозартан

Были описаны случаи снижения концентрации активного 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 функциях (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 – ослабление абсорбции гидрохлоротиазида в присутствии ионообменной смолы. Однократная доза холестирамина или коlestипола способна связывать гидрохлоротиазид, и в результате, на 43–85% уменьшать абсорб-

цию в желудочно-кишечном тракте.

- Кортикостероиды, АКГТ – 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 повышать 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 усиливать 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 гидрохлортиазид 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 противоаритмические 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. противоаритмическими), 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, циаемемазин, сульприд, сультоприд, амисульприд,

тиаприд, пимозид, галоперидол, дропери-дол);

- другие (бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамицин 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, АКГТ, стимулирующие слабительные или глицирризин (содержится в солодке): гидрохлоротиазид может вызвать развитие дефицита электролитов, в особенности гипокалиемии.

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-I-превращающего фермента (ИАПФ) или алискиреном не рекомендуется. Противопоказан комбинированный прием препарата с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточно-

стью (СКФ <60 мл/мин./1,73 м²).

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. Гидрохлортиазид 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 регулировки дозы антидиабетических лекарств, включая инсулин.

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

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

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

Разное

У пациентов, получающих лечение тиазидами, реакции гиперчувствительности, включая бронхиальную 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 адьювантное.

Введение Лозап Плюс должно быть прекра-

щено, 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 адьювантную 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 гидрохлортиазида посредством диализа не доказано.

Форма выпуска и упаковка

По 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилдихлоридной 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

Non-invasively estimated left atrial stiffness is associated with short-term recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion

Paolo Nicola Marino (MD, FESC, FACC)¹, Anna Degiovanni (MD)¹, Lara Baduena (MD)¹, Eraldo Occhetta (MD)¹, Gabriele Dell'Era (MD)¹, Tamas Erdei (MD, PhD)², Alan G. Fraser (MD)², on behalf of the Novara Atrial Fibrillation (NAIF) Study Group

¹ Clinical Cardiology, Università del Piemonte Orientale, Department of Translational Medicine, Azienda Ospedaliero Universitaria «Maggiore della Carità», Novara, Italy

² Wales Heart Research Institute, Cardiff University, Cardiff, UK

Background. As atrial stiffness (K_{ia}) is an important determinant of cardiac pump function, better mechanical characterization of left atrial (LA) cavity would be clinically relevant. Pulmonary venous ablation is an option for atrial fibrillation (AF) treatment that offers a powerful context for improving our understanding of LA mechanical function. We hypothesized that a relation could be detected between invasive estimation of K_{ia} and new non-invasive deformation parameters and traditional LA and left ventricular (LV) function descriptors, so that K_{ia} can be estimated non-invasively. We also hypothesized that a non-invasive surrogate of K_{ia} would be useful in predicting AF recurrence after cardioversion.

Methods. In 20 patients undergoing AF ablation, LA pressure-volume curves were derived from invasive pressure and echocardiographic images; K_{ia} was calculated during ascending limb of V-loop as ΔLA pressure/ ΔLA volume. 2D-speckle-tracking echocardiographic LA and LV longitudinal strains and volumes, ejection fraction (EF) and ventricular stiffness (K_{iv}), as obtained from mitral deceleration time, were tested as non-invasive K_{ia} predictors. In 128 sinus rhythm patients 1 month after electrical cardioversion for persistent AF, non-invasively estimated K_{ia} (computed- K_{ia}) was tested as predictor of recurrence at 6 months.

Results. Tertiles of mean LA pressure correlated with increasing K_{ia} (trend, $p=0,06$) and decreasing LA peak strain, LVEF, and LV longitudinal strain ($p=0,029$, $p=0,019$, and $p=0,024$). There were no differences in LA and LV volumes and K_{iv} across groups. Multiple regression analysis identified LV longitudinal strain as the only independent predictor of K_{ia} ($p=0,014$). Patients in highest quartile of computed- K_{ia} (estimated as $[\log] = 0,735 + 0,0514LV$ strain) tended to have highest AF recurrence rate (25%) as compared with remaining 3 quartiles (9%, 9%, 3%, $p=0,09$).

Conclusion. K_{ia} can be assessed invasively in patients undergoing AF ablation and it can be estimated non-invasively using LV strain. AF recurrence after cardioversion tends to be highest in highest quartile of computed- K_{ia} .

Keywords: atrial stiffness, atrial fibrillation recurrence, electrical cardioversion.

Background

Atrial stiffness (K_{ia}) is an important determinant of cardiac pump function. It has been demonstrated that a flexible atrium to the inlet of an artificial heart substantially improves the heart's output [1]. Conversely, an increase in K_{ia} should reduce stroke volume and forward flow. Furthermore, left atrial (LA) wall stiffening, as assessed combining LA strain with invasively measured or noninvasively estimated mean pulmonary capillary wedge pressure, has been shown to be

accurate in identifying patients with diastolic heart failure [2]. Thus, better mechanical characterization of the LA cavity would be clinically relevant [3], particularly in view of the potential association between LA stiffening and development of atrial fibrillation (AF) recurrences after AF ablation or cardioversion.

Pulmonary venous ablation is a relatively new option for AF treatment that offers a powerful context for improving our understanding of LA mechanical function. Since transseptal

puncture is most commonly performed with transesophageal echocardiographic guidance, LA dimensions and LA pressure-volume data can be obtained simultaneously. It is possible to integrate measurements of LA dimension with recordings of LA pressure, in order to generate pressure-dimension or pressure-volume curves, and from these K_{ia} can be calculated during the ascending limb of the V-loop as the ratio of ΔLA pressure and ΔLA volume.

Furthermore, the special context represented by the procedure of pul-

monary venous isolation for AF makes it feasible to test correlations between an invasive estimate of K_{la} and new non-invasive LA and left ventricular (LV) functional parameters describing cardiac mechanical characteristics. We hypothesized that a relation could be detected between invasive estimation of K_{la} and new non-invasive deformation parameters and traditional LA and LV function descriptors, so that K_{la} may be estimated non-invasively. We also hypothesized that a non-invasive surrogate of K_{la} would be useful in predicting AF recurrence after electrical cardioversion.

Methods

Invasive evaluation of left atrial stiffness (K_{la}) during atrial fibrillation ablation

Patients

Twenty-five consecutive patients, with no more than mild mitral regurgitation and with persistent or paroxysmal AF resistant to medical therapy, underwent NavXTM-guided AF ablation (St Jude Medical, St Paul, MN, USA). Written informed consent was obtained from each patient, in accordance with Institutional Human Studies Committee Guidelines.

Transesophageal echocardiography

Transesophageal echocardiography was performed under light sedation by the imaging cardiologist just before the transseptal puncture [Vivid pro echocardiography machine (GE Medical System, Horten, Norway); 6T, KZ191683 probe, GE Medical System] [4].

Five patients were excluded from the final analysis because of suboptimal echocardiographic views or pressure artifacts, resulting in an overall feasibility of 80% (20 out of 25 patients).

Left atrial volume assessment

LA volume data were calculated from the superior-inferior dimension of the cavity, as imaged from expanded mid-esophageal four-and/or two-chamber views. Superior-inferior dimension was measured by M-mode echocardiography, directing the interrogating beam toward the mitral annulus, close to the anterior leaflet of the mitral valve. The base-to-apex dimension of the LA cavity could thus be defined, on the M-mode tracing, as

the distance between a point 0,5 cm below the first echo generated from the surface of the transducer and the mitral annulus [5] and measured continuously during the entire cardiac cycle (Fig. 1A).

The superior-inferior diameter of the LA was obtained off-line by subtraction, after digitization of the superior and inferior boundaries, using a commercially available ad hoc software package (Sigmascan, version 5.0 for Windows, Jandel, San Rafael, CA, USA). At least 5 beats per patient were stored; ectopic and immediate post-ectopic beats were excluded from the digitization process.

Sixty-five percent of the patients were in AF at the time of the examination; in these subjects non-consecutive beats were selected to obtain recordings with comparable R-R intervals. A linear interpolation algorithm was then used to normalize each beat to a fixed number of time sampling points ($n=200$), to enable multiple beats averaging (Fig. 1B).

The LA volume, modeled empirically as a sphere, was estimated by the formula: $V=0,52 \times D^3$, where V is LA volume and D is the superior to inferior dimension of the atrium in the M-mode tracing [6, 7].

Left atrial pressure measurement

Time-adjusted LA pressure was measured simultaneously with imaging data using a fluid-filled catheter (0,5–1,3 mm in diameter and 71 cm long, BRK, St Jude Medical) that had been introduced transseptally by the electrophysiologist and sequentially connected to a strain-gauge transducer (Haemofix-Combitrans Monitoring, Braun, Melsungen, Germany). A line [6,0 mm in diameter and 150 cm long (Braun)] with a 3-way stopcock at the end was used to display the pressure tracing on the screen of a physiologic recorder (Tram-Rac A4, Mac-lab 6,0, GE Medical System). The catheter, routinely used in our institution for monitoring LA pressure during AF ablation, was placed under transesophageal guidance, filled with saline, and visually leveled to the right atrium. Continuous LA pressure signals were also visible on the screen of the echo machine (Fig. 1A).

The LA pressure monitoring system had been previously tested in an *in vivo* animal (pig) model, relative to a micromanometer-tipped catheter (Mikrotip model PC-350, Millar Instruments, Houston, TX, USA). The time-delay of the system relative to the micromanometer catheter (median 50 ms; range 0–60 ms) was subsequently used as a time-correction factor for the LA pressure tracing in our patients. An electrocardiographic (ECG) trace was also recorded in real-time.

The LA volume and pressure traces were then used to generate the LA pressure-volume loop using a commercially available spreadsheet, the transesophageal base-to-apex LA diastolic dimension correlating well with the derived four-chamber LA cavity area ($r=0,56$, $y=0,95x+3,5$, $p=0,01$, $SEE=0,8$ cm).

Left atrial stiffness (K_{la}) was assessed using the pressure-volume loop during the ascending limb of the V-loop and computed as the ratio of Δ LA pressure – from the time of minimal to maximal systolic pressure – and Δ LA volume during this time period (Fig. 1C).

Transthoracic echocardiography

Transthoracic echocardiographic data were acquired within 15 ± 9 days from the ablation procedure using a 3,5 MHz variable-frequency transducer (GE Medical System), as in our previous studies devoted to LA mechanical function [8, 9].

LA volume was calculated according to the biplane area-length method: $8/3\pi \times [(LA \text{ area in apical four-view chamber} \times LA \text{ area in apical two-chamber})/d]$, where d is the shorter LA long-axis diameter in apical four- and two-chamber views [10].

LV volumes were obtained by real-time three-dimensional echocardiography using three apical longitudinal planes and then by manually tracing the endocardial border using commercial software excluding the papillary muscles (EchoPAC PC version BT112, GE Healthcare). In order to estimate LV volumes this software constructs a triangular mesh by three-dimensional interpolation between the traces, and end-diastolic and

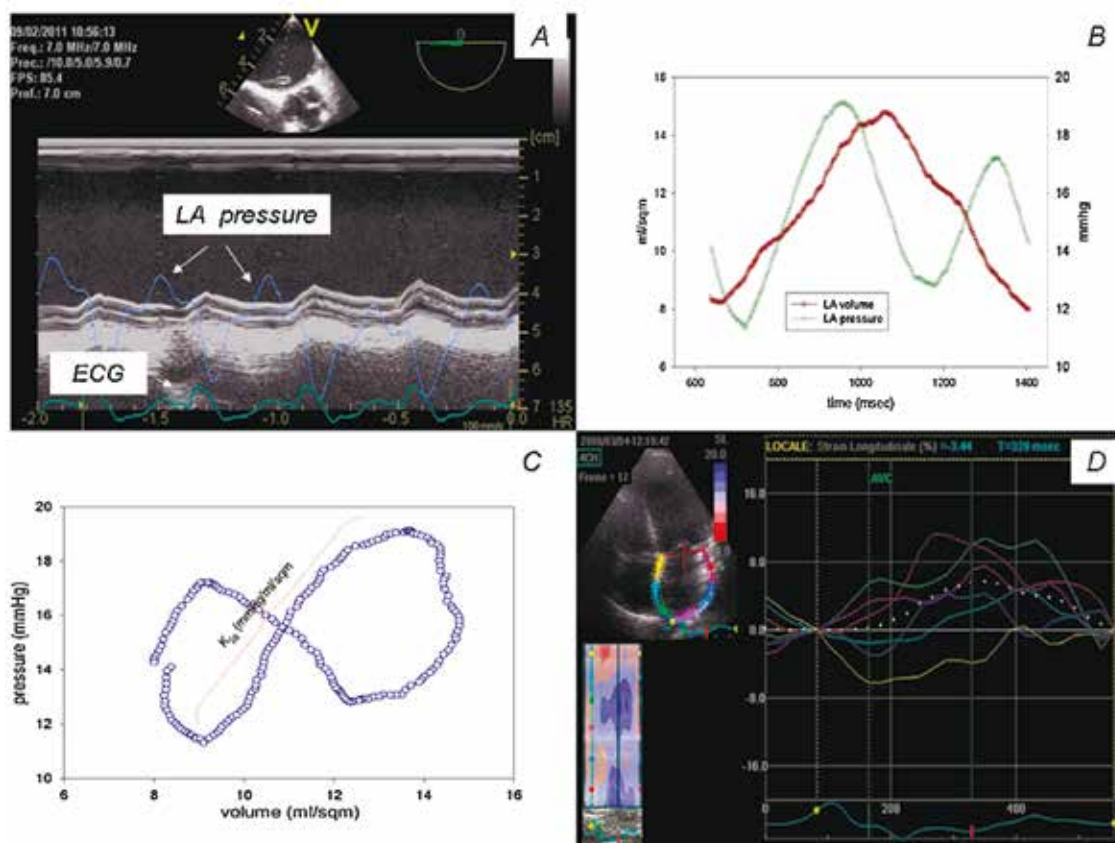


Figure 1. (A) Transesophageal M-mode recording of the superior-inferior dimension of the LA cavity with a superimposed simultaneous LA pressure and ECG trace. (B) LA pressure curve and computed simultaneous LA volume. (C) LA pressure-volume curve. LA stiffness (K_{la}) is calculated during the ascending limb of the V-loop and computed as the ratio of Δ LA pressure – from the time of minimal to maximal systolic pressure – and Δ LA volume. (D) Example of two-dimensional speckle-tracking based LA strain curves derived from a four-chamber apical view. Each curve represents one of the six LA wall segments; the dotted line is the mean averaged peak LA strain. ECG, electrocardiogram; LA, left atrial

end-systolic volumes are calculated by surface triangulation and summation of all triangles by the divergence theorem [11]. LV ejection fraction (EF) is calculated from the three-dimensional end-diastolic and end-systolic volumes [12]. LV mass was assessed with the two-dimensional area-length formula [13]. LA area and volume, and LV volume and mass were indexed to body surface area. Mitral deceleration time, taken as an index of diastolic function, was measured as the time interval between peak E wave and the zero intercept of the deceleration profile. LV stiffness (K_{lv}) was also quantified, according to the following equation ($K_{lv} = 1,28 \exp[-0,008 \times \text{mitral deceleration time}]$) that had been previously validated by invasive methods in a group of cardiomyopathic patients [14].

LA longitudinal strain was assessed by using a two-dimensional speckle-tracking technique from

standard gray-scale loops [15]. Regional deformation of 6 LA segments located along the interatrial septum, the roof, and the lateral wall of the LA cavity was assessed in the apical four-chamber view starting from the QRS complex, with the average of 6 segments, generally peaking in late systole, as LA peak strain (Fig. 1D).

Longitudinal LV strain was also assessed from the same four-chamber images which were used to evaluate LA strain and was averaged over 6 segments along the ventricular septum, apex, and lateral wall.

Mechanical inhomogeneity within the atrial wall has been reported to reflect structural conditions that predispose to AF recurrences [16]. Thus, atrial dyssynchrony, taken as a measure of such inhomogeneity, was quantified by the standard deviation of the times to peak positive deformation of each atrial strain curve (TP-SD)

and expressed as a percentage of the R-R' interval [8, 9]. Time to peaks in opposition phase to the expected direction of strains were not included in the final computation. Values of strain for these segments counted as 100 in averaging strain. High grade of LA dyssynchrony was identified by larger values of TP-SD with corresponding lower values of LA peak strain [16].

Prediction of recurrence of AF after electrical cardioversion in a prospective cohort

We hypothesized that high values of a non-invasive predictor of K_{la} (computed- K_{la}), as derived from the relation between invasive estimation of K_{la} and measured new non-invasive strain parameters, besides more traditional LA and LV functional descriptors (vide infra), might be associated with AF recurrence after electrical cardioversion in a prospective patients' sample.

In particular, we tested if high values of computed- K_{la} could be associated with AF recurrence during a 5-month follow-up period in 128 patients who had had electrical cardioversion because of AF 1 month earlier ($71,2 \pm 8,7$ years, 79 males). These patients had been selected from an original group of 150 consecutive persistent AF patients because they were in sinus rhythm at the 4-week follow-up visit and exhibited satisfactory echocardiographic recordings with LV longitudinal strain data availability, like for those patients who had had invasive K_{la} estimation. The AF etiology was ischemic in 16 patients (13%), hypertensive in 48 (38%), valvular in 9 (7%), cardiomyopathic in 13 (10%), and undetermined in 42 (33%).

After cardioversion all selected patients underwent a 24-h. Holter recording at 1, 3, and 6 months, with AF recurrence defined as symptomatic or asymptomatic episodes of atrial arrhythmia (>30 s., registered AF or flutter or tachycardia on ECG or Holter ECG examinations) causing cardiology consultation.

Statistical analysis

Data are expressed as mean \pm SD or median (25th–75th confidence intervals) if data were not normally distributed. Differences among means were assessed by one-way ANOVA or with Kruskal-Wallis ANOVA on ranks, as appropriate. Differences between means were assessed by unpaired t tests. A Mann-Whitney rank sum test was used if data were not normally distributed. Differences in percentages were assessed using the chi-square test. Univariate and multivariate backward and forward stepwise regression analyses were used to evaluate the relationship between echocardiographic parameters with significant variations across tertiles of mean LA pressure and K_{la} . Age, history of hypertension and AF duration, besides LA volume, were also evaluated in the multivariate regressions as they are associated with LA fibrosis. A log transformation was used for not normally distributed data.

In order to find a diagnostic cut-off value of computed- K_{la} , K_{lv} , and computed- $K_{la} + K_{lv}$ for the identifica-

Table 1. Characteristics of patients undergoing AF ablation (n=20)

Age (years)	66 \pm 9
CHA ₂ DS ₂ Vasc score	3,9 \pm 1,8
Male (%)	55
Body mass index (kg/m ²)	29,0 \pm 4,8
Body surface area (m ²)	1,96 \pm 0,22
Etiology of AF (%; n)	
Ischemic heart disease	10; 2
Hypertension	45; 9
Valvular heart disease	10; 2
Dilated cardiomyopathy	5; 1
No structural heart disease – lone AF	30; 6
Therapy (n)	
Amiodarone	6
Propafenone	2
Flecainide	2
ACE-inhibitors	8
AT-1 receptor blockers	10
Beta-blockers	14
Sotalol	3
Calcium channel blockers	9

AF, atrial fibrillation; CHA₂DS₂Vasc, congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years [doubled], diabetes, stroke/transient ischemic attack/thromboembolism [doubled], vascular disease [prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque], age 65–75 years, sex category [female]; ACE, angiotensin-converting enzyme; AT, angiotensin.

tion of short-term AF recurrence after cardioversion, nonparametric receiver-operating characteristics (ROC) curve analyses were performed and the area under the curve showing the discriminatory ability of the variable cut-off was reported.

Sensitivity and specificity values of the best cut-off variable were also calculated. A p-value $<0,05$ was considered to be significant. Statistical analyses were performed using Sigma Plot version 12.5 for Windows statistical software (Jandel; San Rafael, CA, USA).

The interobserver variability, expressed as absolute mean difference \pm the percentage coefficient of variation (SD/mean) and assessed by analyzing TP-SD and average LA strain before and after cardioversion using the same clips randomly chosen within a comparable patients' population by 2 independent investigators on two different occasions was 1,78% \pm 1,02%

and 3,56% \pm 1,21%, respectively [9]. The same number for LV strain was 3,82% \pm 0,80% [17].

Results

Invasive evaluation of left atrial stiffness (K_{la}) during ablation of atrial fibrillation

Transesophageal echocardiographic data were analyzed in 20 patients (14 persistent and 6 paroxysmal AF), while on their usual treatment, who underwent AF ablation (7 in sinus rhythm and 13 in AF; mean of 4 \pm 1 beats). Their baseline characteristics are summarized in Table 1.

Patients were divided into three groups (3 tertiles) according to increasing values of mean LA pressure (5,6–13,3 mmHg, n=6; 14,3–16,8 mmHg, n=7; 20,4–36,4 mmHg, n=7). K_{la} averaged 2,8 \pm 3,3 mmHg/ml/m², with values tending to increase across progressive tertiles of mean LA pressure (trend, p=0,06) (Table 2). Conversely LA peak strain, LV lon-

Table 2. Assessed variables tertiles of mean left atrial pressure in patients undergoing atrial fibrillation ablation (n=20)

		1st tertile (n=6)	2nd tertile (n=7)	3rd tertile (n=7)	P
Mean left atrial pressure	mmHg	8,8 [6,4–10,9]	15,2 [14,7–16,0]	25,0 [23,4–30,7]	<0,001
Left atrial stiffness (K_{la})	mmHg/ml/m ²	0,92 [0,47–1,88]	1,72 [0,79–2,16]	5,08 [1,34–7,79]	0,063
Peak left atrial strain	%	20,2±6,2	13,5±6,2	9,6±7,0	0,029
Left atrial dyssynchrony (TP-SD)	%	12,5±7,5	17,4±4,1	17,8±8,6	0,355
Left atrial volume	ml/m ²	29 [22–36]	36 [22–43]	36 [35–36]	0,432
Left ventricular stiffness (K_{lv})	mmHg/ml/m ²	0,127 [0,10–0,17]	0,127 [0,11–0,18]	0,126 [0,10–0,18]	0,977
Left ventricular longitudinal systolic strain	%	-13,8±3,9	-9,5±4,5	-7,3±3,1	0,024
Left ventricular end-diastolic volume	ml/m ²	57±15	57±12	69±20	0,298
Left ventricular ejection fraction	%	61±12	53±8	42±12	0,019
Left ventricular mass	g/m ²	153±41	144±20	226±49	0,002
Mitral deceleration time	ms	203±51	200±67	188±70	0,891
Body mass index	(kg/m ²)	28,8±3,9	30,3±5,1	27,8±5,9	0,654

K_{la} , atrial stiffness; K_{lv} , ventricular stiffness; TP-SD, time-to-peak standard deviation.

gitudinal strain and EF decreased across tertiles ($p=0,029$, $p=0,024$, and $p=0,019$) (Table 2). There were no differences among groups in TP-SD of atrial strains, LA and LV volumes, mitral deceleration time, and K_{lv} . Only LV mass was larger in the highest tertile of LA pressure, as compared with the other two ($p=0,002$, Table 2).

We demonstrated a linear inverse relation between LA TP-SD and LA peak strain ($r=-0,44$, $p=0,05$) (Fig. 2, left), with subjects in sinus rhythm generating greater deformation for a given degree of atrial mechanical dispersion. The TP-SD/LA peak strain ratio increased significantly from 1st to 3rd tertile ($p=0,03$, Fig. 2, right) and correlated directly with K_{la} ($r=0,52$, $p=0,019$). There was also an inverse relation between LA peak strain and LV longitudinal strain ($r=-0,54$, $p=0,014$) and a direct relation between mean LA pressure and LV mass ($r=0,65$, $p=0,002$).

Non-invasive estimation of left atrial stiffness (computed- K_{la})

Univariate regression analyses found LV ejection fraction (EF) ($r=-0,51$, $p=0,022$), LV lon-

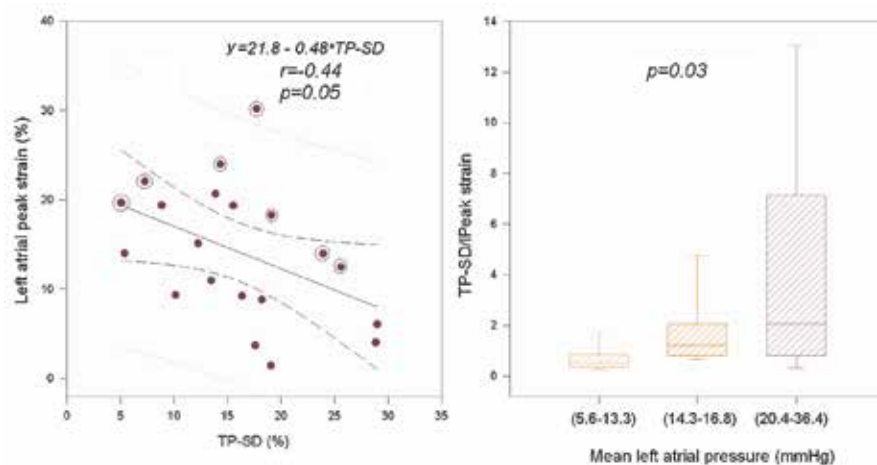


Figure 2. (Left) Relation between LA TP-SD and peak longitudinal LA strain in patients who underwent pulmonary venous isolation. Patients in sinus rhythm (within circle) before the procedure generate greater deformation for a given degree of atrial mechanical dispersion. (Right) Boxplot of TP-SD/LA peak strain increasing with mean LA pressure. The graph suggests that temporal and mechanical inhomogeneities take place within the atrial wall when tension increases. LA, left atrial; TP-SD, time-to-peak standard deviation

gitudinal strain ($r=0,54$, $p=0,014$), and LA peak strain ($r=-0,44$, $p=0,051$) as predictors of K_{la} . Multivariate analysis identified LV longitudinal strain as the only significant independent predictor of K_{la} [$y(\log)=0,735+0,051 \times$ LV longitudinal strain, $b=0,54$, $p=0,014$], with no significant contribution from the other variables [mean K_{la} predicted: $1,92 \pm 0,98$ mmHg/ml/m² (95% CI: $1,11 \pm 0,48$ to $3,40 \pm 2,24$ mmHg/ml/m²)

Table 3, Fig. 3, left]. The results were not changed if TP-SD/LA peak strain ratio ($r=0,52$, $p=0,019$ at the univariate analysis) was included in the multivariate analysis instead of LA peak strain (Table 3).

AF ablation

All patients examined were in sinus rhythm at the end of the procedure, with the exception of 2 subjects that could not be reverted from AF and did not reach

Table 3. Univariate and multivariate analysis for prediction of K_{la} in the patients' population who underwent AF ablation procedure (n=20)

Variable	p univariate	p multivariate	Variable	p univariate	p multivariate
Left ventricular longitudinal strain	0,014	0,014 ^a	Left ventricular longitudinal strain	0,014	0,014 ^a
Left ventricular ejection fraction	0,022	0,239	TP-SD/LA peak strain ratio	0,019	0,168
Left atrial peak strain	0,051	0,387	Left ventricular ejection fraction	0,022	0,239
Left atrial volume		0,508	Left atrial volume		0,508
Duration of AF		0,453	Duration of AF		0,453
Hypertension		0,342	Hypertension		0,342
Age		0,164	Age		0,164

AF, atrial fibrillation; LA, left atrial; TP-SD, time-to-peak standard deviation.

^a Variable included in the final model.

sinus rhythm within the 3-month period. Two patients developed cardiac tamponade after ablation and were successfully treated with pericardiocentesis, and one subject became hypotensive which resolved with intravenous fluids.

Follow-up after AF ablation

The median value of K_{la} in those patients who maintained sinus rhythm at 3 months (n=15) was 1,34 mmHg/ml/m² (0,79–2,16), compared with 5,48 mmHg/ml/m² (1,72–7,79) in those (n=3) who had AF recurrence during follow-up (trend, p=0,075). Values for the combination of $K_{la}+K_{lv}$ were 1,39 mmHg/ml/m² (0,94–2,27) vs. 5,65 mmHg/ml/m² (1,76–7,90), respectively (trend, p=0,076).

Prospective cohort of patients with AF recurrence after electrical cardioversion

The clinical characteristics and medical treatment of the prospective cohort are summarized in Table 4. Drugs that could impact on sinus rhythm maintenance were kept unaltered during follow-up [18].

AF recurrence rate during 5-month follow-up was 12% (15 patients out of 128). The characteristics of patients with AF recurrence, as compared with

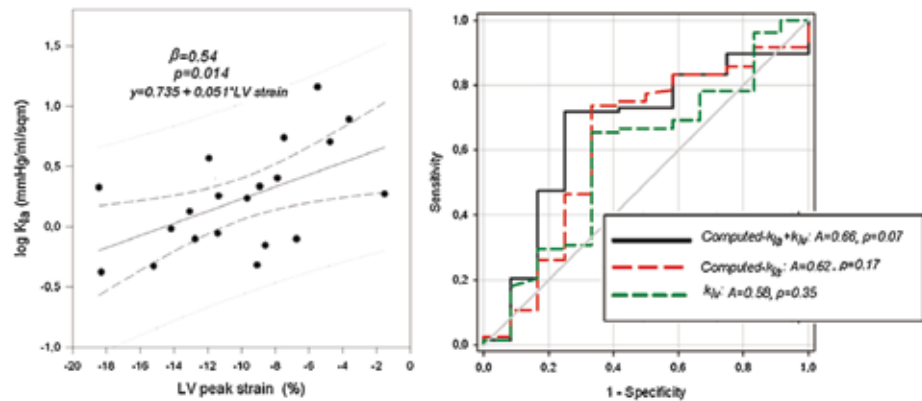


Figure 3. (Left) Relation between LV peak strain (x-axis) and invasively-derived LA stiffness (K_{la}) scaled logarithmically (y-axis) in patients who underwent pulmonary venous ablation. There is a significant, direct relation between the 2 parameters ($p=0,014$). (Right) Receiver-operating characteristics curve analysis for the identification of short-term (6 months) recurrence of atrial fibrillation. K_{la} , atrial stiffness; K_{lv} , ventricular stiffness; LA, left atrial; LV, left ventricular

those who maintained sinus rhythm at 6 months (n=113), are also reported in Table 4, together with treatments potentially affecting rhythm maintenance long-term. LV mass tended to be slightly larger ($p=0,08$) in patients with AF recurrence. There were no other differences between groups.

Variables of the prospective cohort arranged according to increasing quartiles of computed- K_{la} , as obtained from the multivariate analysis according to the formula: computed- K_{la} (log)=0,735+0,051×LV longitudinal strain, are reported in Table 5. There was a progressive decline in LA peak strain ($p=0,004$) and a consequent increment in the TP-SD/LA peak strain

ratio ($p=0,039$) across quartiles of computed- K_{la} , but there were no differences in LA volume, age, CHA₂DS₂Vasc score, and body mass index. As expected from the progressive shortening of mitral deceleration time (trend, $p=0,08$), K_{lv} increased across quartiles, similarly to computed- K_{la} (Table 5).

The incidence of AF recurrences tended to be larger (25%) in the highest quartile of computed- K_{la} as compared with the remaining 3 quartiles (9%, 9%, and 3% respectively, trend, $p=0,09$) (Table 5). The combination of computed- $K_{la}+K_{lv}$ for the 3 highest quartiles collapsed together exhibited a ROC curve area of 0,66 ($p=0,07$) in identifying short-term (5 months) AF recurrence

Table 4. Characteristics, assessed variables, and treatment in the entire patients' population followed-up after electrical cardioversion (n=128) and divided according to rhythm at 6 months

		Entire population (n=128)	Sinus rhythm (n=113)	AF recurrence (n=15)	p ^a
Age	years	73 [67-77]	74 [67-77]	72 [66-76]	0,573
Body mass index	kg/m ²	26,5 [24,3-29,4]	26,7 [24,4-29,4]	25,5 [24,3-29,4]	0,544
CHA ₂ DS ₂ Vasc		3 [2-4]	3 [2-4]	3 [1-5]	0,622
Duration of AF	months	3 [2-4]	3 [2-4]	2 [1,3-3]	0,300
Peak left atrial strain	%	18,6±8,1	18,8±7,9	17,7±10,2	0,641
Atrial dyssynchrony (TP-SD)	%	12,8 [7,7-20,3]	12,9 [7,3-20,2]	11,2 [8,4-23,2]	0,941
Atrial dyssynchrony (TP-SD)/strain ratio		0,69 [0,37-1,35]	0,68 [0,37-1,36]	0,80 [0,38-1,36]	0,728
Left atrial volume	ml/m ²	33 [25-46]	37 [29-46]	42 [25-55]	0,513
Left ventricular longitudinal systolic strain	%	-15,2 [-17,8 to -12,7]	-15,3 [-17,9 to -13,3]	-12,1 [-17,5 to -10,3]	0,191
Left ventricular diastolic volume	ml/m ²	46 [38-58]	45 [37-56]	50 [41-57]	0,203
Left ventricular ejection fraction	%	55 [48-60]	55 [49-60]	50 [39-60]	0,222
Left ventricular mass	g/m ²	104 [69-147]	100 [67-144]	122 [84-202]	0,078
Mitral deceleration time	ms	220 [183-254]	220 [183-254]	210 [176-239]	0,378
Amiodarone	%; n	100; 61	48; 54	47; 7	1,00
Digitalis	%; n	100; 47	36; 41	40; 6	1,00
Beta-blockers/sotalol	%; n	100; 61	45; 51	67; 10	1,00
Propafenone/Flecainide	%; n	100; 21	14; 16	33; 5	1,00
Calcium channel blockers	%; n	100; 12	9; 10	13; 2	1,00
ACE-inhibitors/AT-1 receptor blockers	%; n	100; 83	66; 75	53; 8	1,00

AF, atrial fibrillation; CHA₂DS₂Vasc, congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years [doubled], diabetes, stroke/transient ischemic attack/thromboembolism [doubled], vascular disease [prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque], age 65-75 years, sex category [female]; ACE, angiotensin-converting enzyme; AT, angiotensin; TP-SD, time-to-peak standard deviation.

^a Sinus rhythm vs. AF recurrence.

after cardioversion, with 72% sensitivity and 75% specificity for a value of 1,43 mmHg/ml/m² (Fig. 3, right). The same analysis for either factor alone (ROC curve area for computed-K_{1a}: 0,62, p=0,17 and for K_{1v}: 0,58, p=0,35) was not significant.

Discussion

In the present study we observed a linear relationship between LV longitudinal strain and an invasive descriptor of the mechanical profile of the LA cavity, K_{1a}. This association suggests that information obtainable from LV longitudinal strain might be used to estimate the mechanical characteristics or stiffness of the left atrium.

It is a widely accepted concept that there is an association between the longitudinal deformation of the left

atrium and the piston-like movement of the shared mitral annulus and the adjacent ventricle. According to the «constant volume heart» physiological concept, in fact, the source of LA longitudinal deformation is the ventricle doing external work on the atrium, as the ventricular cavity ejects blood into the aorta and then fills through the open mitral valve [19]. Accordingly, it has been shown in a large population of acutely infarcted patients, that the prognostic value of LA peak strain, taken as a representative of the cavity reservoir function, is dependent on LV longitudinal function, besides LA size [20].

However, passive LA cavity properties, on which the LV is also doing work, do also contribute to the relationship [19]. In our study the longitudinal deformation of the contract-

ing ventricle modulated K_{1a} (Fig. 3). Stiffness is conventionally defined as the force required to displace a passive spring by a unit length. Such formulation, which incorporates the deformation/strain concept (definition is change in length per unit length), describes the mechanical characteristics of the LA cavity and, potentially, the extent to which they are affected by fibrosis, known to be predictive of AF recurrence in the short- and long-term [21-23].

Clinical relevance of LA stiffness (K_{1a})

In patients undergoing catheter ablation for AF, the stiff LA syndrome has been reported [24]. In a series of 1380 consecutive patients stiff LA syndrome was detected in 19 subjects after AF ablation. In a multivariate

Table 5. Variables in the patients followed-up after electrical cardioversion (n=128) divided according to quartiles of non-invasively-computed atrial stiffness (computed- K_{ia})

		1st quartile (n=32)	2nd quartile (n=32)	3rd quartile (n=32)	4th quartile (n=32)	P
Computed atrial stiffness (computed- K_{ia})	mmHg/mm ²	0,57 [0,48–0,64]	0,82 [0,74–0,88]	1,05 [0,95–1,13]	1,66 [1,41–2,31]	<0,001
Peak left atrial strain	%	20,80±9,22	21,59±7,05	16,46±5,89	15,71±8,56	0,004
Atrial dyssynchrony (TP-SD)	%	11,61 [8,02–23,72]	10,79 [6,62–16,05]	15,54 [5,95–23,44]	13,58 [7,88–21,52]	0,567
Atrial dyssynchrony (TP-SD)/strain ratio		0,57 [0,31–1,28]	0,58 [0,35–0,91]	1,00 [0,41–1,53]	1,07 [0,53–1,69]	0,039
Left atrial volume	ml/m ²	37,1 [28,4–47,5]	33,7 [25,9–45,3]	37,9 [30,7–47,5]	36,8 [26,2–50,9]	0,796
Mitral deceleration time	ms	220 [188–262]	222 [180–255]	221 [203–254]	199 [156–237]	0,08
Left ventricular stiffness (K_{iv})	mmHg/ml/m ²	0,12 [0,08–0,17]	0,11 [0,08–0,16]	0,10 [0,07–0,12]	0,14 [0,09–0,22]	0,017
Computed atrial stiffness (computed- K_{ia}) + left ventricular stiffness (K_{iv})	mmHg/ml/m ²	0,78 [0,69–0,88]	1,03 [0,94–1,11]	1,27 [1,13–1,34]	1,98 [1,76–2,87]	<0,001
Age	years	75,0 [66,0–79,3]	71,0 [65,8–77,0]	74,0 [67,5–77,0]	73,0 [67,0–76,0]	0,787
CHA ₂ DS ₂ Vasc		3,0 [2,0–4,0]	3,0 [2,0–3,3]	4,0 [2,0–5,0]	3,0 [2,0–4,0]	0,189
Body mass index	kg/m ²	25,7 [23,4–29,2]	26,6 [24,1–29,0]	27,7 [25,3–31,6]	26,0 [24,4–29,4]	0,372
Atrial fibrillation recurrence	%; n	9; 3	9; 3	3; 1	25; 8	0,09

K_{ia} , atrial stiffness; K_{iv} , ventricular stiffness; TP-SD, time-to-peak standard deviation; CHA₂DS₂Vasc, congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years [doubled], diabetes, stroke/transient ischemic attack/thromboembolism [doubled], vascular disease [prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque], age 65–75 years, sex category [female].

logistic model, severe LA scarring, as evaluated using voltage mapping, predicted the development of stiff LA syndrome [25]. Atrial dilation is an important finding in this syndrome, but the increased chamber stiffness is more important [26]. In our study, LA stiffness was not related to LA volume.

The reciprocation between the atrium and the ventricle would caution against the possibility of non-invasively detecting stiffening of the atrium using strain only [19, 27]. In our prospective population, however, we were able to demonstrate that patients who were in the highest computed- K_{ia} quartile (computed- K_{ia} derived from LV longitudinal strain according to the formula obtained from the invasive study), tended to have the highest incidence of AF recurrences as compared with the remaining 3 quartiles (Table 5). The TP-SD/LA peak strain ratio also increased along with

quartiles, with a behavior that mirrored the one depicted by this index in the invasive study, where patients were grouped according to increasing tertiles of mean LA pressure (Fig. 2, right), suggesting that temporal and mechanical inhomogeneities occur within the atrial wall along with increasing degrees of mean LA pressure.

These data suggest that LV longitudinal strain modulates to a various extent LA function and stiffness and that such modulation may influence predictability of AF relapses in patients reverted to sinus rhythm 1 month before, as our prospective cohort suggests. Only the combination of atrio-ventricular stiffness (computed- $K_{ia} + K_{iv}$), and not K_{ia} alone, however, appears to have the potential for predicting AF recurrences in the short-term after cardioversion with reasonable sensitivity and specificity. This is in line with the notion that impaired LV longitudinal

strain is a novel powerful imaging biomarker capable of identifying patients at high cardiovascular risk, even in the presence of a preserved EF [28, 29] and with the recent proposal of a plausible connection between LV characteristics and an increased likelihood of atrial arrhythmia recurrence in patients who had undergone previous AF catheter ablation [30, 31].

Limitations

A fluid-filled catheter system was used to estimate LA pressure, but this monitoring system had been previously tested relative to a micromanometer-tipped catheter. A time-correction factor for the LA pressure tracing was used in the present study.

The mean K_{ia} values (1,11 mmHg/ml for pressures between 5,6 mmHg and 13,3 mmHg and 1,53 mmHg/ml for pressures between 14,3 mmHg and 20,4 mmHg) are comparable with

the literature where the mean K_{la} was assessed during open-heart surgery (0,48 mmHg/ml for pressures between 5,1 mmHg and 13,3 mmHg and 0,76 mmHg/ml for pressures between 13,6 mmHg and 20,6 mmHg) [5], with the notion that K_{la} is known to decrease with pericardiectomy.

The estimation of K_{la} and K_{lv} in the present study was not pressure-independent and this might have had an impact on our results. Finally, the number of patients in our invasive study was relatively small (n=20). Our findings, however, are consistent with a published larger study (n=155) on LA stiffness and its relation with diastolic dysfunction, in which authors demonstrated that LA stiffness index was an independent predictor of recurrence of AF after AF ablation [32].

In the invasive protocol 13 pa-

tients were in AF and only 7 in sinus rhythm. This might have had an impact on the quality of acquired data. We are convinced, however, that the averaging process adopted on selected not necessarily consecutive beats, further interpolated to a fixed number of time-sampling points, should have been adequate to minimize potential problems deriving from rhythm inhomogeneities.

In the prospective patients' population echocardiograms were acquired 1 month after cardioversion only in patients in sinus rhythm. We have to acknowledge that this study design may limit the clinical implications of our findings because we excluded patients who experienced very early AF episodes after cardioversion and we could not predict AF recurrences ahead of the procedure.

Conclusion

K_{la} can be assessed invasively in patients undergoing AF ablation and it can be estimated non-invasively using LV longitudinal strain. Short-term (5 months) AF recurrence after cardioversion tends to be more frequent in the highest quartile of computed left atrial stiffness (computed- K_{la}). However, only when combined with ventricular stiffness (K_{lv}), computed- K_{la} can anticipate recurrences in a population of persistent AF patients.

Funding

Performed in part within the European Union FP-7 Project «MEDIA-Metabolic Road to Diastolic Heart Failure» Project number 261409.

Disclosures

The authors declare that there is no conflict of interest. ■

References

1. Suga H. Importance of atrial compliance in cardiac performance. *Circ Res* 1974; 35: 39–43.
2. Kurt M., Wang J., Torre-Amione G., Nagueh S.F. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 10–5.
3. Melenovsky V., Hwang S.J., Redfield M.M., Zakeri R., Lin G., Borlaug B.A. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 295–303.
4. Reeves S.T., Finley A.C., Skubas N.J., Swaminathan M., Whitley W.S., Glas K.E., Hahn R.T., Shanewise J.S., Adams M.S., Shernan S.K. Basic perioperative transesophageal echocardiography examination: a consensus statement of the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 443–56.
5. Marino P., Faggian G., Bertolini P., Mazzucco A., Little W.C. Early mitral deceleration and left atrial stiffness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H1172–78.
6. Ten Cate F.J., Kloster F.E., van Dorp W.G., Meester G.T., Roelandt J. Dimension and volumes of left atrium and ventricle determined by single beam echocardiography. *Br Heart J* 1974; 36: 737–46.
7. Kihara Y., Sasayama S., Miyazaki S., Onodera T., Susawa T., Nakamura Y., Fujiwara H., Kawai C. Role of the left atrium in adaptation of the heart to chronic mitral regurgitation in conscious dogs. *Circ Res* 1988; 62: 543–53.
8. Rondano E., Dell'Era G., De Luca G., Piccinino C., Bellomo G., Marino P.N. Left atrial asynchrony is a major predictor of 1-year recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *J Cardiovasc Med* 2010; 11: 499–506.
9. Dell'Era G., Rondano E., Franchi E., Marino P.N. Atrial asynchrony and function before and after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 577–83.
10. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., Picard M.H., Roman M.J., Seward J., Shanewise J.S., Solomon S.D., Spencer K.T., Sutton M.S., Stewart W.J. Recommendations for chamber quantification. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79–108.
11. Goldman R.N. Area of planar polygons and volume of polyhedra. In: Arvo J., editor. *Graphics gems II*. San Diego: Academic Press; 2004.
12. Malm S., Frigstad S., Sagberg E., Steen P.A., Skjarpe T. Real-time simultaneous triplane contrast echocardiography gives rapid, accurate, and reproducible assessment of left ventricular volumes and ejection fraction: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 1494–501.
13. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M., DeMaria A., Devereux R., Feigenbaum H., Gutgesell H., Reichek N., Sahn D., Schnittger I. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 5: 358–67.
14. Marino P., Little W.C., Rossi A., Barbieri E., Anselmi M., Destro G., Prioli A., Lanzoni L., Zardini P. Can left ventricular diastolic stiffness be measured noninvasively? *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 935–43.

Full list of sources is in the wording

First published in magazine «Journal of Cardiology», 2016, p. 1–8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcc.2016.07.013>

Эффективность оригинального периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией: результаты региональной программы «ПРИЗНАНИЕ»



Е.В. Филиппов
ГБОУ ВПО «РязГМУ» МЗ РФ, г. Рязань

В исследовании МЕРИДИАН-РО показано, что пациентам с АГ чаще назначаются иАПФ (29,6%), причем 50% из них приходится на дженерические препараты. Цель. Оценить эффект дополнительного снижения АД после перевода пациентов с различной степенью АГ с дженериков периндоприла на оригинальный Престариум А. Материалы и методы. Исследование проводилось как проспективное, многоцентровое, открытое, несравнительное. Было включено 203 пациента с АГ различной степени, находящихся на антигипертензивной терапии, включающей дженерик периндоприла в дозе 4 мг или 8 мг. В основной анализ были включены 188 (92,6%) пациентов. На визите включения дженерик периндоприла заменялся на оригинальный Престариум А в дозе 10 мг. Исследование продолжалось 3 месяца. Оценивался процент больных, достигших целевого АД в общей выборке, в группах монотерапии и комбинированной терапии, а также в группах приема дженерика периндоприла 4 и 8 мг. Средний возраст в общей выборке пациентов составил $60,8 \pm 10,1$ лет, лиц мужского пола было 39%, женщин – 61%. Результаты. После перевода пациентов с дженерика периндоприла 4 мг или 8 мг на оригинальный Престариум А 10 мг к визиту Месяц 1 среднее САД снижалось на 25 мм рт.ст., а среднее ДАД на 12,2 мм рт.ст. ($p < 0,01$). К окончанию исследования эти показатели уже составляли 36,5 мм рт.ст. и 16,6 мм рт.ст. ($p < 0,01$). Целевого АД в общей группе к визиту Месяц 1 достигли 28,9% пациентов, к окончанию исследования – 70,2%. Это говорит о дополнительной эффективности оригинального препарата в снижении АД. Исследование продемонстрировало способность оригинального препарата снижать уровень САД и ДАД при переводе с дженерика периндоприла как в дозе 8 мг, так и 4 мг. Целевого АД был в этих группах достигли 58,2 и 80,4% больных соответственно ($p < 0,05$ в обеих группах). Перевод с дженерика периндоприла на оригинальный препарат в группах монотерапии и комбинированной терапии АГ приводил к достижению целевого АД к визиту Месяц 3 у 80,6% и 51,7% пациентов соответственно ($p < 0,05$ в обеих группах). Заключение. Перевод пациентов с неконтролируемой АГ с дженерика периндоприла на оригинальный препарат приводил к улучшению контроля АД и достижению целевых показателей АД у 70,2% пациентов.

Ключевые слова: периндоприл, артериальная гипертензия, лечение, эпидемиология.

DOI: 10.18087/RHJ.2015.5.2129

E.V. Filippov

State Budgetary Educational Institution, «Ryazan State Medical University» of the RF Ministry of Healthcare, Ryazan

Efficacy of original perindopril in patients with arterial hypertension: results of the «PRIZNANIE» regional program

Keywords: perindopril, hypertension, treatment, epidemiology.

Summary

Background. Results of the MERIDIAN-RO study showed that patients with AH often receive ACEIs (29,6%) and 50% of them are generics. **Aim.** To evaluate the effect of additional BP reduction after switching patients with AH of different severity from perindopril generics to the original drug, Prestarium A. **Materials and methods.** The study was designed as a prospective, multicenter, open, and non-comparative study. The study included 203 patients with AH of different severity who received antihypertensive treatment with generic perindopril 4 mg or 8 mg. 188 (92,6%) patients were included into the main analysis. At the enrollment visit, generic perindopril was replaced with the original drug, Prestarium A 10 mg. The study duration was 3 months. Proportions of patients who reached the target BP were evaluated in the whole patient cohort, monotherapy groups, and generic perindopril 4 mg and 8 mg treatment groups. In the whole cohort, mean age of patients was 60,8±10,1; the cohort contained 39% of males and 61% of females. **Results.** At the Month 1 visit after switching from generic perindopril 4 mg or 8 mg to original Prestarium A 10 mg, mean SBP was reduced by 25 mm Hg and mean DBP was reduced by 12,2 mm Hg (p<0,01). By the end of study, the respective values were already 36,5 mm Hg and 16,6 mm Hg (p<0,01). In the whole cohort, 28,9% of patients reached the target BP by the Month 1 visit and 70,2% of patients – by the end of study. This result indicates an additional antihypertensive effect of the original drug. The study has demonstrated capability of the original drug for reducing SBP and DBP when switching patients from generic perindopril both 4 mg and 8 mg. In these groups, 58,2 and 80,4% of patients, respectively, achieved the target BP (p<0,05 for both groups). Switching from generic perindopril to the original drug resulted in achievement of target BP by 80,6% and 51,7% of patients in monotherapy and combination treatment groups, respectively, by the Month 3 visit (p<0,05 for both groups). **Conclusion.** Switching patients with uncontrolled AH from generic perindopril to the original drug resulted in improvement of BP control and achievement of target BP values in 70,2% of patients.

Рабочая группа:

Л.П. Сергеева, С.Е. Лаптев, И.С. Грушецкая, И.И. Уткина, О.В. Табакова, Е.А. Толмачева, Л.В. Жарикова, Л.А. Лобачева, Л.М. Белая, Е.Н. Шахова, Л.О. Бочарникова, К.И. Юнусова, Е.В. Колчина, Е.Р. Лукина, Е.В. Павлинова, Т.Г. Подвойская, Л.Н. Расстрьгина, М.П. Хазова, Т.В. Самойленко, С.В. Коломыцева, Л.В. Боева, Е.В. Мельник, О.П. Мальцева, Т.Г. Баба-нова, Л.Ю. Беляева, И.Н. Пашина, П.В. Ртищев

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных ССЗ в России. По данным последнего эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, ее частота среди трудоспособного населения составляет 44% [1]. В различных регионах России она варьируется от 41,4% в Алании до 61,1% в Воронежской области [1].

В одном из типичных регионов Центрального Федерального округа – Рязанской области распространенность АГ (по данным исследования МЕРИДИАН-РО) составляет 45,9% [2].

Стандартизированные уровни АГ в зависимости от пола и возраста представлены на рисунке 1, где показано, что число лиц с АГ с возрастом значительно увеличивается, достигая 65,1% к 55–64 годам (p<0,05) [2].

Актуальным остается вопрос лечения АГ и достижения целевого АД на фоне терапии. Данные, полученные в эпидемиологическом исследовании МЕРИДИАН-РО, показывают, что в 2012 году среди всех пациентов с АГ о наличии заболевания знали 86,4% городских и 87,9% сельских жителей (p<0,05); лечились любыми препаратами – 82,1% лиц в городе и 80,8% – на селе (p<0,05); лечились рекомендованными препаратами – 62,1 и 62,6% соответственно (p<0,05), однако эффективно лечились лишь 44,3% городского и 31,8% сельского населения (p=0,04). Эти данные представлены на рисунке 2.

Знают – число лиц, знающих о наличии у них АГ; Лечатся – число пациентов, которые принимают любые лекарственные препара-

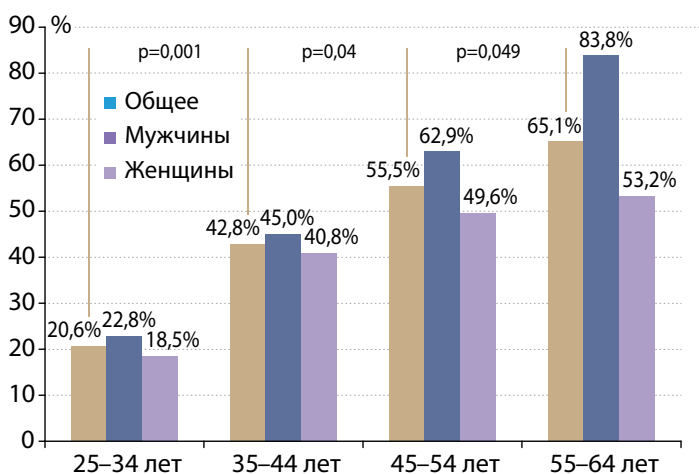
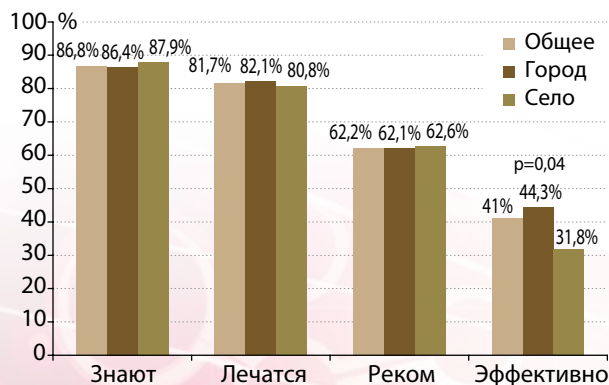


Рисунок 1. Стандартизированные уровни АГ в зависимости от пола и возраста (Евростандарт-2013)



Знают – число лиц, знающих о наличии у них АГ; Лечатся – число пациентов, которые принимают любые лекарственные препараты по поводу АГ; Реком – число пациентов, принимающих рекомендованные антигипертензивные препараты; Эффективно – число лиц, принимающих лекарственные препараты и достигающих целевого АД.

Рисунок 2. Эффективность лечения АГ в популяции Рязанской области в зависимости от места проживания

ты по поводу АГ; Реком – число пациентов, принимающих рекомендованные антигипертензивные препараты; Эффективно – число лиц, принимающих лекарственные препараты и достигающих целевого АД.

Такая эффективность лечения согласуется с усредненными данными по РФ. Исследование ЭССЕ-РФ продемонстрировало достижение целевого АД в 53,5% случаев у мужчин и в 41,4% – у женщин [1].

В настоящее время рекомендованными препаратами для инициальной и поддерживающей терапии согласно Европейским рекомендациям по лечению АГ являются: диуретики (включая тиазидные, хлорталидон и индапамид), β-АБ (ББ), АСа²⁺ (АК), иАПФ и блокаторы рецепторов АП (БРА), что подтверждено многочисленными исследованиями [3]. Они также делают вывод о том, что основные преимущества антигипертензивной терапии обусловлены снижением АД, как такового, и в основном не зависят от того, какие именно препараты для этого назначаются. Исследование МЕРИДИАН-РО показало, что процент достижения целевого АД одинаков при приеме любого антигипертензивного препарата в режиме монотерапии по сравнению с любой другой монотерапией АГ (табл. 1).

Также в данном исследовании было установлено, что пациенты с АГ чаще всего принимали иАПФ (29,6%), на втором месте были ББ (27,7%), затем диуретики (19,6%), БРА (13,7%) и АК (10,2%).

Такие же данные недавно продемонстрированы в исследовании PURE, где было показано, что в странах с высоким и выше среднего уровнем доходов наиболее применяемыми препаратами были иАПФ [4]. Российский мониторинг АГ 2010 года и исследование ЭССЕ-РФ также подтверждают, что большинство назначений (более 50%), сделанных врачами по поводу АГ – это иАПФ [1, 5].

Такой выбор в пользу иАПФ не случаен и подтвержден целым рядом рандомизированных клинических исследований, которые проводились с использованием оригинальных препаратов [3]. Именно поэтому назначение оригинальных препаратов гарантирует эффективность лечения и достижение целевого АД.

Однако более 50% назначений иАПФ по поводу АГ, по результатам исследования ПИФАГОР II, приходится на дженерические препараты [6]. Они не всегда имеют собственные клинические исследования, которые демонстрируют их эффективность в достижении целевого АД и снижении смертности [7].

Учитывая достаточно большой процент назначений дженериков иАПФ в клинической практике, была инициирована региональная программа «ПРИЗНАНИЕ», целью которой было оценить эффект дополнительного снижения АД после перевода пациентов с различной степенью АГ с дженериков периндоприла на оригинальный Престариум А.

Материалы и методы

Исследование проводилось как проспективное, многоцентровое, открытое, несравнительное. Оно было одобрено этическим комитетом и соответствовало принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, утвержденной на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА (Хельсинки, Финляндия, июнь 1964), с изменениями 59-й Генеральной Ассамблеи ВМА (Сеул, октябрь 2008). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).

Критериями включения в исследование были: подписанное информированное согласие; возраст старше 18 лет; наличие эссенциальной АГ; САД более 140 мм рт.ст. и/или ДАД более 90 мм рт.ст. на приеме у врача, несмотря на прием антигипертензивных препаратов; прием дженерического периндоприла в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами на момент включения в исследование; стабильное течение АГ в течение последних 3 месяцев; стабильная терапия АГ в течение последних 3 месяцев.

Критериями исключения были: симптоматическая АГ; наличие ИМ или инсульта любой этиологии давностью менее 3-х месяцев; тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек; СД 1 типа; декомпенсация СД 2 типа на момент включения в исследование; ХСН III–IV ФК или ее декомпенсация; стабильная стенокардия III–IV ФК или нестабильная сте-

Таблица 1. Количество пациентов с АГ, достигших целевого АД в зависимости от группы используемых лекарственных препаратов

Группа препаратов	% лиц, достигших целевого АД, на препарате	% лиц, достигших целевого АД, на другой терапии	р
Монотерапия*			
ББ	53,3%	49,0%	>0,05
Диуретики	54,5%	50,0%	>0,05
АК	60,0%	50,0%	>0,05
БРА	37,9%	52,2%	<0,05
иАПФ	50,5%	50,4%	>0,05

Таблица 2. Схема региональной программы «ПРИЗНАНИЕ»

Данные	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
	Скрининг и включение	Неделя 2 ± 7 дней	Месяц 1 ± 7 дней	Месяц 2 ± 7 дней	Месяц 3 ± 7 дней
ИС ¹	X				
Критерии включения/исключения	X				
Демографические данные	X				
АД	X	X	X	X	X
ЧСС	X	X	X	X	X
Нежелательные явления ²	X	X	X	X	X
Выдача/анализ дневника ³	X	X	X	X	
Оценка терапии	X	X	X	X	X
Коррекция терапии			X	X	X
Перевод с дженерического периндоприла на оригинальный Престариум А	X				

¹ – подписание информированного согласия; ² – оценка нежелательных явлений; ³ – выдача пациенту домой дневника, куда он записывал ежедневно свое АД и нежелательные явления, которые развивались с момента предыдущего визита.

нокардия на момент включения в исследование.

Схема исследования

Продолжительность исследования составила 3 месяца. Его схема представлена в таблице 2. В исследование включался пациент, который соответствовал критериям включения, не имел критериев исключения и подписал информированное согласие. После оценки терапии врачом ему заменялся дженерик периндоприла в дозе 4 или 8 мг на оригинальный Престариум А 10 мг. Замена проводилась с утра в соответствии с инструкцией к препарату. Остальная сопутствующая терапия не менялась. Далее пациенту выдавался дневник для регистрации домашнего АД и нежелательных явлений.

Амбулаторный контроль АД производился на визитах Неделя 2 и Месяц 1. В случае недостаточного снижения АД проводилась коррекция антигипертензивной терапии, начиная с визита Месяц 1.

На каждом визите оценивались нежелательные явления, которые затем регистрировались в индивидуальной регистрационной карте.

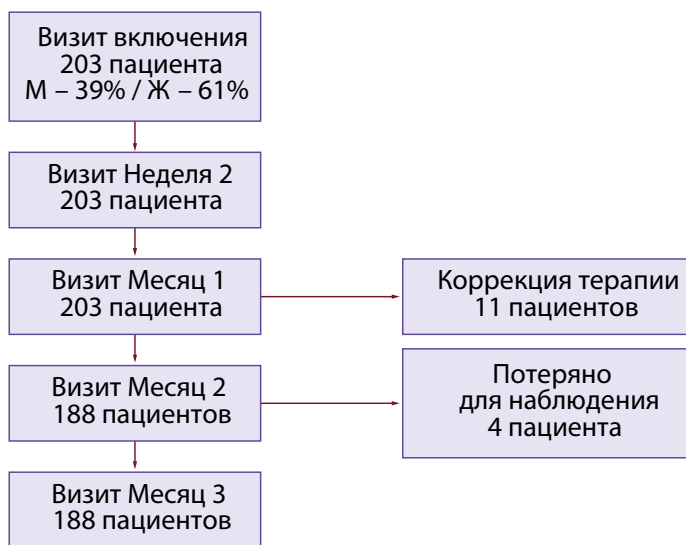


Рисунок 3. Наблюдение за пациентами в региональной программе «ПРИЗНАНИЕ»

Измерение АД

Измерение проводилось в соответствии с методологией, представленной в Европейских рекомендациях по лечению АГ [3]. АД измерялось в кабинете врача по методу Короткова через 24 часа после приема антигипертензивных препаратов.

Сопутствующая терапия

Пациенты продолжали прием ранее назначенных антигипертензивных препаратов (за исключе-

нием дженерика периндоприла). Коррекция антигипертензивной терапии проводилась при необходимости, начиная с визита Месяц 1. В исследовании для снижения АД могли быть использованы все рекомендованные группы препаратов: иАПФ, БРА, ББ, АК и диуретики [3]. Все остальные препараты (например, статины, антитромбоцитарные препараты и т.д.) должны были приниматься пациентом на протяжении всего исследования в прежней дозе. Со-

путствующая терапия могла изменяться в случае развития у пациента нежелательных явлений.

Критерии эффективности

Оценивались следующие показатели:

- % пациентов, достигших целевого АД (менее 140/90 мм рт.ст., для лиц с СД – менее 140/85 мм рт.ст.);
- % пациентов, ответивших на лечение снижением САД на 20 мм рт.ст. и более и/или снижением ДАД на 10 мм рт.ст. и более.

Данные показатели планировалось оценить как для общей выборки пациентов, так и для пациентов на комбинированной терапии и монотерапии Престариумом А.

Также оценивался процент достижения целевого АД при переводе пациента с дженерика периндоприла 4 мг на Престариум А 10 мг и при переводе с дозы дженерика 8 мг на оригинальный препарат 10 мг.

риндоприла 4 мг на Престариум А 10 мг и при переводе с дозы дженерика 8 мг на оригинальный препарат 10 мг.

Статистический анализ

Использовались стандартные параметры описательной статистики для непрерывных количественных признаков: среднее, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значения. Для качественных признаков применялись: частоты и доли (в процентах). Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна-Уитни, при оценке нескольких групп – критерий Краскала-Уоллиса. Для качествен-

ных признаков был применен либо точный критерий Фишера, либо тест χ^2 в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. При необходимости рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ). Если специально не оговорено, все статистические тесты были двусторонними, с уровнем $\alpha=0,05$. Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 20.0 и Microsoft Excel 2011.

Описание выборки

В исследовании участвовало 4 города (Рязань, Липецк, Тула, Тамбов), 30 врачей, каждый из которых включил от 5 до 10 пациентов.

В исследование было включено 203 пациента с АГ различной степени, 4 (2,0%) пациента были потеряны для наблюдения и исключены из последующего анали-

Таблица 3. Распределение пациентов по степеням АГ в зависимости от подгруппы пациентов в исследовании

Степень АГ	Общая выборка, %	Монотерапия, %	Комбинированная терапия, %	Дженерик периндоприла 8 мг, %	Дженерик периндоприла 4 мг, %
1	43,0	52,2	29,3	30,4	60,9
2	46,5	46,3	50,0	55,7	34,8
3	10,5	1,5	20,7	13,9	4,3

Таблица 4. Среднее САД и ДАД в различных группах пациентов

Группы наблюдения	Среднее САД, мм рт.ст.	95% ДИ, мм рт.ст.	Среднее ДАД, мм рт.ст.	95% ДИ, мм рт.ст.
Общая выборка	165,5	162,2–168,9	97,6	96,2–99,1
Группа приема дженерика в дозе 4 мг	162,2*	159,4–165,0	95,5**	93,6–97,5
Группа приема дженерика в дозе 8 мг	168,6*	164,0–173,2	99,3**	97,5–101,1
Монотерапия периндоприлом	164,1	161,8–166,3	96,0	94,4–97,7
Комбинированная терапия	168,6	162,5–175,0	100,1	97,9–102,3

* – $p=0,0001$; ** – $p=0,006$

Таблица 5. Частота использования различных групп антигипертензивных препаратов при включении в исследование в общей выборке пациентов

Класс препаратов	% пациентов
АК	18,4%
ББ	27,2%
Диуретики	24,8%

за (рис. 3). Кроме того, 11 (5,4%) пациентам потребовалась дополнительная коррекция антигипертензивной терапии, что привело их к исключению из последующего анализа оценки снижения АД на визитах Месяц 2 и Месяц 3. Таким образом, в основной анализ были включены 188 (92,6%) пациентов.

Средний возраст пациентов в

общей выборке составил $60,8 \pm 10,1$ лет, лиц мужского пола было 39%, женщин – 61%.

Результаты

На визите включения в общей выборке пациентов с АГ 1 степени было 43%, 2 степени – 46,5%, 3 степени – 10,5% (табл. 3). В подгруппах монотерапии Перстариумом А

10 мг и комбинированной терапии распределение больных по степеням АГ было различным ($p=0,004$). Ожидалось, что у пациентов на комбинированной терапии АД будет выше. То же было характерно и для групп приема дженерика периндоприла в дозе 8 и 4 мг на момент включения в исследование. В группе 8 мг было значимо

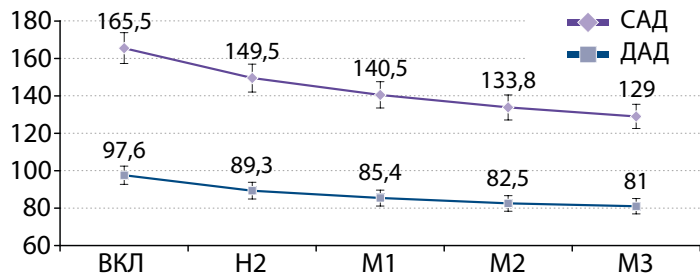


Рисунок 4. Динамика уровня среднего САД и ДАД (мм рт.ст.) в общей выборке пациентов

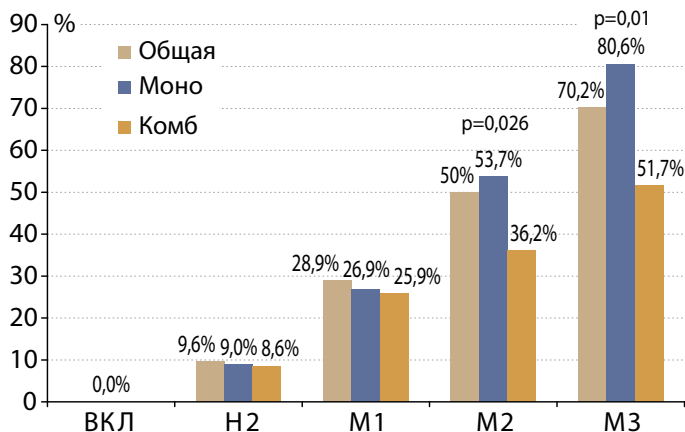


Рисунок 5. Динамика достижения целевого АД пациентами в общей выборке, находящимися на монотерапии Перстариумом А и на комбинированной терапии

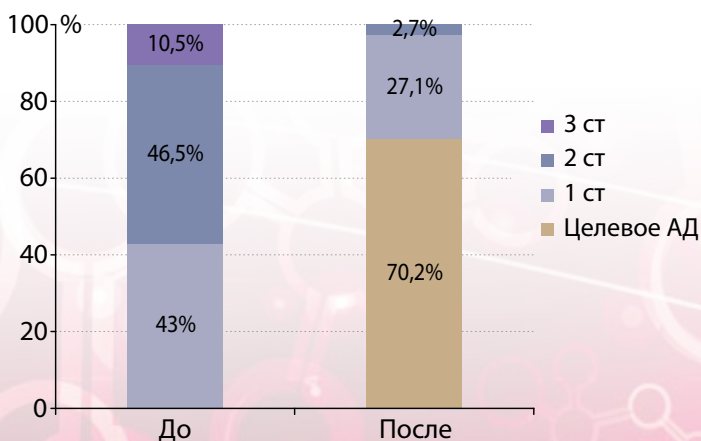


Рисунок 6. Степени АГ при включении в исследование и на завершающем визите в общей выборке пациентов

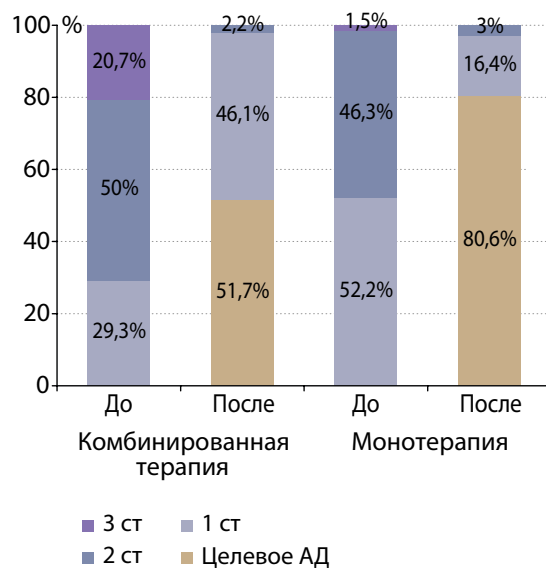


Рисунок 7. Степени АГ при включении в исследование и на завершающем визите в группах комбинированной терапии и монотерапии Перстариумом А

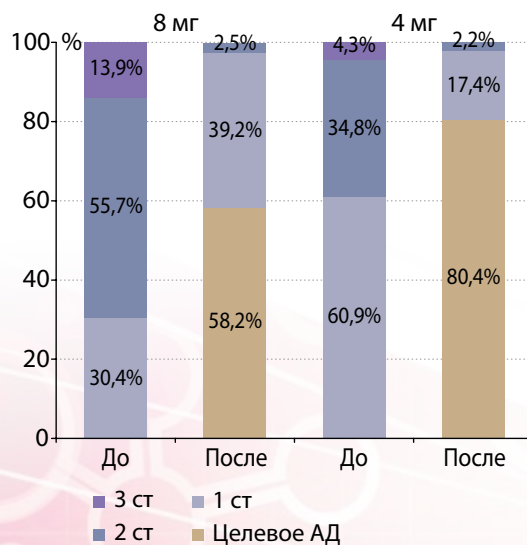


Рисунок 8. Степени АГ при включении в исследование и на завершающем визите в группах приема на визите включения дженерика периндоприла 4 мг и 8 мг

больше пациентов с АГ 2 и 3 степени по сравнению с группой 4 мг ($p=0,034$).

Группа перевода пациентов с дженерика периндоприла в дозе 4 мг включила 75 (36,9%) пациентов, группа перевода с дженерика в дозе 8 мг на оригинальный Престариум А – 128 (63,1%) пациентов. В группу монотерапии периндоприлом вошло 114 (56,2%) пациентов, комбинированной терапии – 89 (43,8%) пациентов. Уровни среднего САД и ДАД при включении пациентов в исследование представлены в таблице 4. Из нее следует, что уровень среднего САД и ДАД в выборке, где пациенты получали дженерик в дозе 8 мг по сравнению с группой, принимающей дженерик в дозе 4 мг, был значимо выше (САД 168,6 мм рт.ст. против 162,2 мм рт.ст.; $p=0,0001$ и ДАД 99,3 мм рт.ст. против 95,5 мм рт.ст.; $p=0,006$).

В группе монотерапии периндоприлом и комбинированной терапии статистически значимых различий этих показателей выявлено не было.

В общей выборке пациентов на монотерапии дженерическим периндоприлом находилось 53,6% пациентов, на двух препаратах – 25,6%, на трех – 16,8%, на четырех – 4,0%. Частота использования различных антигипертензивных препаратов представлена в таблице 5, из которой видно, что в комбинации с иАПФ наиболее часто использовались ББ и диуретики, реже применялись АК.

После перевода на оригинальный Престариум 10 мг у пациентов на каждом визите оценивались САД и ДАД. Динамика средних показателей САД и ДАД представлена на рисунке 4. Как видим, что к визиту Месяц 1 среднее САД снижалось на 25 мм рт.ст.,

а среднее ДАД на 12,2 мм рт.ст. ($p<0,01$). К окончанию исследования эти показатели уже составляли 36,5 мм рт.ст. и 16,6 мм рт.ст. ($p<0,01$).

К визиту Месяц 2 50% пациентов в общей выборке достигли целевого уровня АД. К окончанию исследования их было уже 70,2% (рис. 5). Анализ достижения целевого АД на монотерапии Престариумом А и комбинированной терапии показал, что статистически значимые различия в этом показателе появлялись к визиту Месяц 2 (53,7% против 36,2%, $p=0,026$) и сохранялись до окончания исследования (80,6% против 51,7%, $p=0,01$). Такая разница в достижении целевых показателей АД связана с тем, что пациенты на монотерапии чаще имели более низкий профиль АД. Все различия в проценте достижения целевого АД в каждой группе от визита к визиту

Таблица 6. Предпочтительное назначение антигипертензивных препаратов при различных ситуациях

Клиническая ситуация	Препарат
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
Гипертрофия ЛЖ	иАПФ, АК, БРА
Бессимптомный атеросклероз	АК, иАПФ
Микроальбуминурия	иАПФ, БРА
Нарушение функции почек	иАПФ, БРА
Сердечно-сосудистое событие	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД
ИМ в анамнезе	ББ, иАПФ, БРА
Стенокардия	ББ, АК
СН	Диуретик, ББ, иАПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	ББ
Фибрилляция предсердий, профилактика	БРА, иАПФ, ББ или антагонист минералокортикоидных рецепторов
Фибрилляция предсердий, контроль ритма желудочков	ББ, недигидропиридиновый АК
Терминальная стадия болезни почек/протеинурия	иАПФ, БРА
Периферическое поражение артерий	иАПФ, АК
Прочее	
Изолированная систолическая АГ (пожилой и старческий возраст)	Диуретик, АК
Метаболический синдром	иАПФ, БРА, АК
СД	иАПФ, БРА
Беременность	Метилдопа, ББ, АК
Негроидная раса	Диуретик, АК

статистически значимы ($p < 0,05$).

При анализе числа больных с различными степенями АГ в момент включения в исследование и на окончательном визите в общей выборке установлено, что большинство пациентов к визиту Месяц 3 перешли в группу целевого АД и АГ 1 степени (рис. 6). Эти изменения были статистически значимы ($p < 0,05$).

Анализ данных в группах монотерапии Престариумом А и комбинированной терапии также продемонстрировал эффективность Престариума А (рис. 7). Так, из группы монотерапии к визиту Месяц 3 80,6% пациентов перешли в группу целевого АД, а 16,4% имели АГ 1 степени. В группе комбинированной терапии, несмотря на меньшее число лиц, достигших целевого АД (51,7%) к визиту Месяц 3, АГ 1 степени была у 46,1% пациентов. Данные изменения были статистически значимы ($p < 0,05$).

При анализе групп пациентов, принимающих на визите включения 8 и 4 мг периндоприла, было установлено, что целевого АД в группе 8 мг за 3 месяца достигали 58,2% лиц, в группе 4 мг – 80,4%. Кроме того, остальные пациенты по уровню АД имели АГ 1 степени и только 2,5 и 2,2% пациентов имели АГ 2 степени, АГ 3 степени не регистрировалась (рис. 8). Изменения были статистически значимы ($p < 0,05$).

Еще одним критерием эффективности антигипертензивного препарата является его способность снижать САД на 20 мм рт.ст. и более и/или ДАД на 10 мм рт.ст. и более. По этому критерию Престариум А был также эффективен. В общей выборке к визиту Месяц 3 пациентов, у которых было зафиксировано снижение среднего САД на 20 мм рт.ст. и более было 100%, снижение среднего ДАД на 10 мм рт.ст. и более – 95,6%.

В группе монотерапии Престариумом А снижение среднего САД более 20 мм рт.ст. было за-

фиксировано у 100% пациентов, снижение среднего ДАД более 10 мм рт.ст. – у 89,6%. В группе комбинированной терапии эти показатели были соответственно равны 100% и 100%.

В группах приема дженерика периндоприла в дозах 4 и 8 мг после перехода на оригинальный Престариум А наблюдался следующий эффект: снижение среднего САД на 20 мм рт.ст. и более и снижение среднего ДАД на 10 мм рт.ст. и более в группе получавших 4 мг периндоприла – в 100 и 94,5% случаев соответственно; в группе получавших 8 мг – в 100 и 94,9% случаев соответственно.

При оценке нежелательных явлений во всех группах за 3 месяца отмечалась хорошая переносимость Престариума А. Было зафиксировано только 2 (1%) события в общей группе пациентов.

Обсуждение

Лечение АГ представляет собой сложную задачу для терапевтов и кардиологов. Из огромного множества лекарств следует выбрать оптимально подходящий конкретному пациенту препарат. Согласно последним Европейским рекомендациям по лечению АГ [3] ни у одного из рекомендуемых классов препаратов в крупных исследованиях не было преимуществ в снижении АД и риска сердечно-сосудистых осложнений. Однако иАПФ представляются более перспективными в лечении АГ благодаря не только их способности снижать АД, но и другим дополнительным свойствам (повышение уровня брадикинина, влияние на вариабельность АД и т.д.). Как следствие, это отмечено в рекомендациях по назначению препаратов в конкретных обстоятельствах (табл. 6). Так, иАПФ рекомендованы при бессимптомном поражении органов-мишеней, большинстве ассоциированных и других заболеваний, которые сокращают предстоя-

щую продолжительность жизни.

При этом следует отметить, что большинство крупных клинических исследований, продемонстрировавших эффективность иАПФ, выполнены с использованием оригинальных препаратов.

Оригинальный препарат Престариум также доказал свое влияние на снижение смертности у пациентов с АГ, в том числе и с ассоциированными клиническими состояниями. Это было продемонстрировано в таких крупных международных клинических исследованиях, как PROGRESS, EUROPA, ADVANCE, HYVET, PREAMI и др. [8]. Мета-анализ трех исследований PROGRESS, EUROPA и ADVANCE (29 493 пациента) подтвердил, что Престариум снижал общую смертность на 11%, сердечно-сосудистую смертность и ИМ – на 18%. Кроме того, этот анализ также доказал способность препарата снижать риск основных сердечно-сосудистых событий независимо от выраженности исходного АД и риска в различных группах пациентов [8].

Дженерики иАПФ, которые используются сегодня, не всегда имеют подтвержденную биологическую и терапевтическую эквивалентность и могут быть менее эффективными у пациентов с АГ [7]. Однако несмотря на это, данные исследования ПИФАГОР II показывают, что по продажам среди всех иАПФ первые два места занимают дженерики эналаприла и лизиноприла [6].

Учитывая, что дженерики, как воспроизведенные препараты, могут быть менее эффективными, нами было проведено исследование для изучения возможностей оригинального периндоприла (Престариум А) в дополнительном снижении АД у пациентов с недостаточным контролем АГ.

В целом после перевода пациентов с дженерика периндоприла 4 или 8 мг на оригинальный Престариум А 10 мг к визиту

Месяц 1 среднее САД снижалось на 25 мм рт.ст., а среднее ДАД на 12,2 мм рт.ст. ($p < 0,01$). К окончанию исследования эти показатели уже составляли 36,5 мм рт.ст. и 16,6 мм рт.ст. ($p < 0,01$). Целевого АД в общей группе к визиту Месяц 1 достигли 28,9% пациентов, к окончанию исследования – 70,2%. Это говорит о дополнительной эффективности оригинального препарата в снижении АД.

Кроме того, нами были отдельно проанализированы группы перевода с дженерика 4 и 8 мг для исключения эффекта увеличения дозы на дополнительное снижение АД. Эти группы были разнородны. Так, выборка 4 мг имела меньше пациентов с АГ 3 степени, а число лиц с АГ 1 степени было в 2 раза больше. Учитывая используемые дозы препаратов, это было ожи-

даемо. Такие же закономерности были характерны и для групп комбинированной и монотерапии.

Исследование продемонстрировало способность оригинального препарата снижать уровень САД и ДАД при переводе с дженерика как в дозе 8 мг, так и 4 мг. Уровень достижения целевого АД был в этих группах – 58,2 и 80,4% соответственно ($p < 0,05$ в обеих группах). Пациентов с АГ 3 степени к визиту Месяц 3 в обеих группах не было.

Перевод с дженерика на оригинальный препарат в группе монотерапии и комбинированной терапии АГ также приводил к достижению целевого АД к визиту Месяц 3 у 80,6 и 51,7% пациентов соответственно ($p < 0,05$ в обеих группах).

Следует отметить, что из ана-

лиза исключались пациенты, которым проводилась коррекция антигипертензивной терапии (5,4% пациентов), так как это не позволяло оценить эффективность оригинального периндоприла.

Таким образом, перевод с дженерика периндоприла на оригинальный Престариум А позволял дополнительно снизить АД на 36,5/16,6 мм рт.ст. к 3-му месяцу его регулярного приема, процент достижения целевого АД составил 70,2%. Кроме того, оригинальный препарат был эффективен как в группе перевода с дозы 4 мг, так и с дозы 8 мг, как в группе монотерапии, так и в составе комбинированной терапии АГ. Терапия оригинальным препаратом переносилась очень хорошо, и нежелательные явления были зафиксированы только в 1% случаев. ■

Список литературы

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14.
2. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Распространенность и особенности ведения больных артериальной гипертонией с различным риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). Медицинский совет. 2013; 9: 65–9.
3. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of 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.
4. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA. 2013 Sep 4; 310 (9): 959–68.
5. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В., Баланова Ю.А., Капустина А.В. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 9–13.
6. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Быков А.В., Бекетов А.С. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертонией в России (ПИФАГОР II). Качественная клиническая практика. 2004; 1: 17–27.
7. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. Русский медицинский журнал. 2008; 16 (5): 333–7.
8. Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. Престариум А в монотерапии артериальной гипертонии. Лечебное дело. 2011; 4: 35–42.

Современные возможности лечения сосудистых когнитивных расстройств



Г.А. Дуцанова, Г.А. Мустапаева, Э.Т. Зульфикарова, С.А. Чумаков
Кафедра неврологии, психиатрии и психологии Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии, г. Шымкент

В настоящее время сосудистые заболевания головного мозга представляют собой наиболее распространенную патологию в практике врача-невролога. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность – одна из основных причин развития когнитивных нарушений и деменции, а также инвалидизации в пожилом возрасте. Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) – медленно прогрессирующее нарушение кровоснабжения головного мозга, развивающееся чаще всего на фоне атеросклероза, гипертонической болезни, иногда – на фоне сахарного диабета, сифилиса и других заболеваний, поражающих сосуды головного мозга [1]. Важно отметить, что ДЭ – результат диффузных многоочаговых повреждений головного мозга. Наряду с прогрессированием очаговой неврологической симптоматики по мере развития ДЭ происходит разрушение высших мозговых функций и формируется деменция. Успешное лечение ДЭ предполагает комплексный подход к проблеме, учитывающий компенсацию сердечно-сосудистых нарушений, восстановление центральной, церебральной гемодинамики, микроциркуляции и применение принципов метаболической терапии [2]. Нарушения при ДЭ связаны с микроциркуляторным блоком, у пожилых связаны как с состоянием сосудов (эндотелиальная дисфункция), так и с изменениями крови [3]. Влияние на обменные процессы ишемизированной ткани мозга составляет одно из ведущих направлений терапевтической тактики при ДЭ [4, 5].

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные нарушения, цитиколин, депрессия.

Также одним из факторов усугубления течения являются проявления аффективной симптоматики и, в частности, депрессий легкой и умеренной степени, связанных с деструктивными процессами в головном мозге за счет изменений метаболизма, повышенной потребности в кислороде, сдвиге в сторону менее эффективных процессов анаэробного гликолиза [6, 7].

В настоящее время появились новые фармакологические препараты, эффекты которых связаны с комплексным нейропротекторным действием на нейроны ишемизированной ткани головного мозга, обладающие свойствами мембранопротекторов и антиоксидантов. К таким средствам относится цитиколин (цитидин-5'-дифосфолин; ЦДФ-холин) [8, 9]. Он имеет широкий спектр нейропротекторного действия: уменьшает выброс аксональных терминалей глута-

мата, стимулирует обратный вентрикулярный захват нейромедиаторных аминокислот; тормозит процесс разрушения мембран ишемизированных нейронов путем ингибирования активности фосфолипазы А₂, восстанавливает их структуру и функцию за счет стимуляции биосинтеза фосфатидилхолина – одного из структурных элементов клеточных мембран; нормализует энергетику митохондрий, восстанавливает функционирование Na⁺/K⁺-АТФ-азы, сниженный уровень АТФ в ткани головного мозга, энергетические процессы в нейронах [10, 11]. Цитиколин способствует уменьшению проявления симптомов, возникающих при гипоксии, таких как ухудшение состояния памяти, эмоциональная лабильность, проявления безынициативности, возникновение различных трудностей при выполнении бытовых действий и работы по самообслужи-

ванию. Данное средство эффективно применяется для лечения чувствительных, когнитивных и двигательных неврологических нарушений, имеющих дегенеративную и сосудистую этиологию [12, 13, 14].

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности цитиколина (Лири) препарата компании «Фармак» у больных дисциркуляторной энцефалопатией II стадии с проявлениями легкой и умеренной степени депрессии.

Методы исследования

В исследование были включены 30 больных с ДЭ II стадии в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст составил 59,8±3,8 лет), находившихся на лечении в неврологическом стационаре в дальнейшем продолживших терапию в амбулаторных условиях. Критерием включения в исследование явилось верифициро-

ванное по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), магнитно-резонансной томографии, липидного профиля крови, параметров системы гемостаза, сосудистое нарушение головного мозга в виде дисциркуляторной энцефалопатии II стадии. Депрессивная симптоматика оценивалась при помощи самооценочной шкалы Цунга [16] и шкалы Гамильтона [15].

Для оценки эффективности терапии цитиколином исследовали динамику неврологических симптомов, нейропсихологический статус и уровень депрессии. Выраженность субъективных проявлений, таких как головные боли, головокружение, шаткость при ходьбе, шум в ушах оценивались по 3-балльной шкале. Нейропсихологический статус исследовали с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, отражающей исполнительные навыки, память, внимание и концентрацию, речь, зрительный гнозис, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Максимально возможное количество баллов от 26 до 30 и более считается нормальным.

Больные были разделены на 2 группы. Пациенты первой группы в составе 30 больных на фоне базисной терапии получали цитиколин по 2000 мг внутривенно в течение 10 дней, далее по 1000 мг внутримышечно (по 500 мг 2 раза в день) в течение 1 месяца. Вторая группа (контрольная) составила 28 больных, которые получали базисную терапию, включающую антиагреганты и гипотен-

зивные препараты в индивидуально подобранных дозировках. Контрольные визиты осуществлялись через каждые 15 дней.

Исключение составили больные с ДЭ III клинической стадии и пациенты, в анамнезе которых было перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения со стойким неврологическим дефицитом, травматическими и воспалительными поражениями головного мозга, когнитивными расстройствами другого генеза, соматическими заболеваниями в стадии обострения.

Результаты исследования

Анализ результатов исследования субъективных и неврологических симптомов у больных ДЭ от начала и после лечения цитиколином показал позитивную клиническую динамику (табл. 1).

У всех обследованных больных ДЭ двух групп до лечения отмечались жалобы на диффузную головную боль или давящего характера, головокружение несистемного характера, шум в голове, ушах, шаткость при ходьбе, быструю утомляемость, снижение памяти, снижение настроения, плаксивость, нарушение сна, которые сопровождалась разнообразной неврологической симптоматикой в виде микроочаговых симптомов со стороны черепно-мозговых нервов, вестибуло-атактического, астенического синдромов, легкой пирамидной и экстрапирамидной недостаточности.

На фоне приема цитиколина уже на 15-е сутки значительно регресси-

ровали субъективные симптомы у 25 (83,33%) больных ДЭ – головные боли, головокружение, в сравнении с контрольной группой, шаткость при ходьбе, шум в ушах, голове, быстрая утомляемость, улучшение памяти, настроения, восстановление сна.

В течение всего периода наблюдения за больными, принимавшими цитиколин, в сравнительном аспекте неврологические микроочаговые симптомы в большинстве случаев (76,7%) нивелировались на 45-е сутки.

При исследовании когнитивных функций у больных ДЭ II ст. с помощью теста Моса (Монреальская шкала оценки когнитивных функций) показал положительную динамику, более выраженную у больных, принимавших цитиколин.

До лечения показатели в 1-й и 2-й группах больных ДЭ II ст. со стороны зрительно-конструктивных навыков составили от 0 до 2 баллов, называние изображений на картинках до 2 баллов, память и внимание – по скорости повторения цифр, серийному вычитанию цифр всего 1 балл, беглость и качество речи – 0 баллов, абстракция по смысловому значению слов – 0 баллов, отсроченное воспроизведение слов в 1 балл и ориентация во времени, пространстве – 3 балла, что в целом оценили когнитивные функции по шкале Моса в 9 и 10 баллов соответственно. После лечения в 1-й группе больных ДЭ II ст. достоверно в сравнении со 2-й группой уже на втором визите наблюдалось улучшение показателей когнитив-

Таблица 1. Динамика качественных показателей (баллы) субъективных симптомов у больных ДЭ в результате лечения (0 – симптомы отсутствуют, 1 – легкие проявления, 2 – умеренно выраженные, 3 – выраженные проявления)

Жалобы	До лечения		I визит (15-е сутки)		II визит (30-е сутки)		III визит (45-е сутки)	
	1-я группа n=30	2-я группа n=28	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Головная боль	3	3	2	3	1	2	0	1
Головокружение	3	3	2	2	0	2	0	0
Шум в голове, ушах	3	3	2	2	1	2	0	1
Шаткость при ходьбе	3	3	2	3	1	2	0	0
Быстрая утомляемость	3	3	2	2	0	2	0	0
Снижение памяти	3	3	2	2	1	2	1	1

ных функций почти у 90% человек (рис. 1).

У больных, принимающих препарат, отмечается сглаживание депрессивной симптоматики с переходом в более легкую степень и у 3-х больных на завершении курса лечения не отмечалось депрессивной симптоматики. Также стоит отметить, что в начале исследования была очевидная разница между самооценочной шкалой Цунга и оценочной Гамильтона, но к завершению курса лечения значения приблизились, что скорее всего связано с более доверительными отношениями исследуемых к исследователю. Следует отметить, что у женщин выявлен более выраженный положительный антидепрессивный эффект препарата, который проявился только с второго триместра лечения.

Анализ результатов дополнительных методов исследования с помощью ультразвуковой доплерографии показал, что в большинстве случаев выраженных достоверных различий показателей ЛСК до и после лечения в обеих группах больных не выявлено. Следует отметить, что у 53,3% пациентов ДЭ II ст. (гиперто-

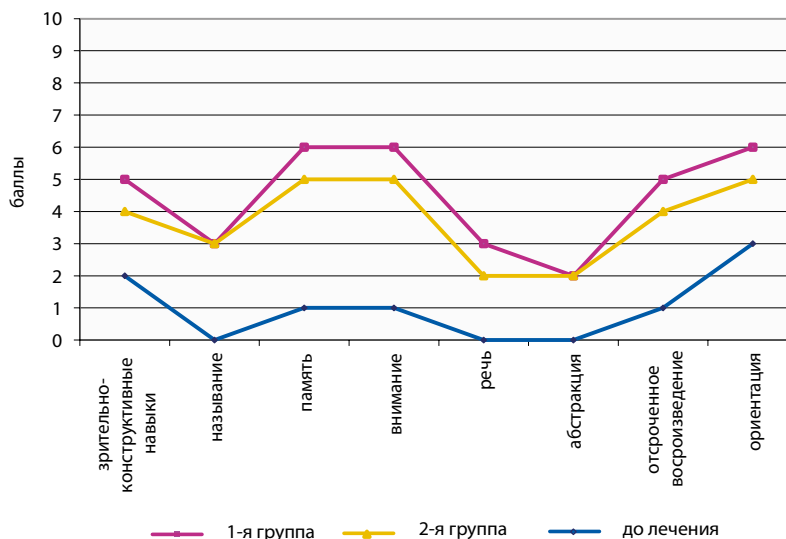


Рисунок 1. Динамика когнитивных функций у больных ДЭ II ст. в результате лечения

нического генеза) после курса лечения цитиколином отмечалась положительная динамика церебральной гемодинамики в виде увеличения средней скорости кровотока во всех сосудистых бассейнах.

Выводы

На основании полученных результатов проведенного исследования можно сделать следующие выводы, что применение препара-

та цитиколин (Лира) способствует значительному регрессированию субъективных симптомов ДЭ, нивелированию неврологической микроочаговой симптоматики, улучшению когнитивных функций, уменьшению степени депрессивной симптоматики. Также отмечалась положительная динамика церебральной гемодинамики в виде увеличения средней скорости кровотока во всех сосудистых бассейнах мозга. ■

Список литературы

1. Абрамова А.А. Клинико-патогенетические подходы к терапии тревожных расстройств. – Автореф. дисс. к.м.н. – Бишкек, 2000. – 16 с.
2. Бурцев Е.М. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия // Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. – 2008. – №1. – С. 45–48.
3. Волошин П.В., Мищенко Т.С. До питання про класифікацію судинних захворювань головного мозку // Укр. вісник психоневрол. – 2002. – Т. 10, вип. 2 (31). – С. 12–17.
4. Винничук С.М. Сосудистые заболевания головного мозга. – К.: Наукова думка, 2009. – 250 с.
5. Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Рощина И.Ф., Колыхалов И.В. Опыт клинического применения танакана при лечении синдрома мягкого когнитивного снижения // Журн. неврол. и псих. – 2006. – №10. – С. 42–46.
6. Евстигнеев В.В., Юршевич Е.А., Бузуева О.А. Дисциркуляторная энцефалопатия // Медицина. – 2001. – №1. – С. 26–29.
7. Захаров В.В., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Медикаментозная терапия деменций // Клини. фарм. и тер. – 2004. – Т. 3, №4. – С. 69–75.
8. Душанова Г.А., Мустапаева Г.А., Зулфикарова Э.Т., Туксанбаева Г.У., Чумаков С.А. Возможности нейрометаболической терапии когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Вестник КАЗНМУ научно-практический журнал №2 (2015).
9. Душанова Г.А., Мустапаева Г.А., Зулфикарова Э.Т., Туксанбаева Г.У., Чумаков С.А. Значение нейропротекции в патогенетической терапии ишемического повреждения мозга // ЮКГФА Вестник, Том 4, г. Шымкент, 2014. – №3 (68). С. 183–184.
10. Душанова Г.А., Мустапаева Г.А., Оразалиева Д.Б., Сабырханова С.К., Толебаева Г.Е. Нейропротективная терапия оксидативного стресса при транзиторной ишемической атаке // Вестник КАЗНМУ научно-практический журнал, материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии», 2016, №2.
11. Hankey G.J., Warlow C.P. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations / The Lancet. 1999; 354: 1457–63.
12. Широков Е.А., Фролова О.П. Пикногенол и кофермент Q₁₀ в комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии / Новые методы диагностики и лечения в военной и клинической медицине. – М., 2008. – С. 283.
13. Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия у пожилых // РМЖ. – 2007; 5: 20.
14. Kanowski S., Hoerr R. Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia: intent-to-treat analyses of a 24-week, multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized trial // Pharmacopsychiatry. – 2003. – Vol. 36, №6. – P. 297–303.
15. Hamilton M. (1960). A rating scale for depression. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 23: 56–62.
16. Zung W. A self-rating depression scale // Arch. Gen. Psychol. – 1965. – 12. – P. 63–70.

Торговое название

Лира®

Международное непатентованное название

Цитиколин

Лекарственная форма

Раствор для инъекций 500 мг/4 мл, 1000 мг/4 мл

Состав

1 ампула (4 мл) содержит активное вещество – цитиколин натрия в пересчете на 100% вещество 500 мг или 1000 мг; вспомогательные вещества: кислота хлористоводородная концентрированная или натрия гидроксид, вода для инъекций

Описание

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость

Фармакотерапевтическая группа

Психоаналептики. Психостимуляторы и ноотропы другие. Цитиколин.
Код АТХ N06B X06.

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Цитиколин хорошо всасывается при пероральном, внутримышечном и внутривенном введении. После введения препарата наблюдается значительное повышение уровня холина в плазме крови. При пероральном применении препарат практически полностью всасывается. Исследования показали, что биодоступность при пероральном и парентеральном путях введения практически одинаковы.

Препарат метаболизируется в кишечнике и печени с образованием холина и цитидина. После введения цитиколин усваивается тканями мозга, при этом холины действуют на фосфолипиды, цитидин – на цитидиновые нуклеотиды и нуклеиновые кислоты. Цитиколин быстро достигает тканей мозга и активно встраивается в мембраны клеток, цитоплазму и митохондрии, активируя деятельность фосфолипидов.

Только незначительное количество введенной дозы выводится с мочой и калом (менее 3%). Приблизительно 12% введенной дозы выводится через дыхательные пути. Выведение препарата с мочой и через дыхательные пути имеет две фазы: первая фаза – быстрое выведение (с мочой – в течение первых 36 часов, через дыхательные пути – в течение первых 15 часов), вторая фаза – медленное выведение. Основная часть дозы препарата включается в процессы метаболизма.

Фармакодинамика

Цитиколин стимулирует биосинтез структурных фосфолипидов в мембране нейронов, что способствует улучшению функций мембран, в том числе функционированию ионообменных насосов и нейрорецепторов. Благодаря стабилизирующему действию на мембрану цитиколин обладает противоотечными свойствами, поэтому уменьшает отек мозга. Результаты исследований показали, что цитиколин угнетает деятельность некоторых фосфолипаз, препятствует остаточному высвобождению свободных радикалов, предупреждает повреждение мембранных систем и обеспечивает сохранение защитной антиоксидантной системы.

Цитиколин уменьшает объем поврежденной ткани, предотвращая гибель клеток, действуя на механизмы апоптоза, и улучшает холинергическую передачу. Цитиколин также оказывает профилактическое нейро-

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

протекторное действие при очаговых инсультах мозга. Цитиколин способствует быстрой функциональной реабилитации пациентов при острых нарушениях мозгового кровообращения, уменьшая ишемическое поражение тканей мозга, что подтверждается результатами рентгенологических исследований.

При черепно-мозговых травмах цитиколин сокращает длительность восстановительного периода и уменьшает интенсивность посттравматического синдрома. Цитиколин способствует повышению уровня мозговой деятельности, снижает уровень амнезии, улучшает состояние при когнитивных, сенситивных и моторных расстройствах, которые наблюдаются при ишемии мозга.

Показания к применению

- острая фаза нарушений мозгового кровообращения и лечение последствий нарушений мозгового кровообращения
- черепно-мозговая травма, острый и восстановительный период
- неврологические расстройства (когнитивные, сенситивные, моторные), обусловленные церебральной патологией дегенеративного и сосудистого происхождения

Способ применения и дозы

Для внутривенного или внутримышечного введения. Рекомендованная доза для взрослых составляет от 500 мг до 2000 мг в сутки.

Лечение: первые 2 недели по 500–1000 мг 2 раза в сутки внутривенно, потом – по 500–1000 мг 2 раза в сутки внутримышечно. Длительность лечения определяется врачом. Максимальная суточная доза – 2000 мг.

При острых и неотложных состояниях максимальный терапевтический эффект достигается при применении препарата в первые 24 часа.

При необходимости лечение продолжают цитиколином в форме раствора для перорального применения. Рекомендованный курс лечения, при котором наблюдается максимальный терапевтический эффект, составляет 12 недель.

Дозы препарата и срок лечения зависят от тяжести поражений мозга и определяются врачом индивидуально.

Внутривенно назначают в форме медленной инъекции (в течение 3–5 минут в зависимости от вводимой дозы) или капельного вливания (40–60 капель в минуту).

Пациенты пожилого возраста не требуют корректировки дозы.

Побочные действия

Побочные реакции возникают очень редко (<1/10000), включая единичные случаи.

Психические нарушения: галлюцинации, возбуждение, бессонница, тремор.

Со стороны нервной системы: сильная головная боль, головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, тахикардия.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ.

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, диарея.

Общие нарушения: озноб, отек, аллергические реакции, в том числе: высыпания, пурпура, зуд, ангионевротический отек, анафилактический шок; повышение температуры тела, повышенная потливость, реакции в месте введения.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- повышенный тонус парасимпатической нервной системы

Лекарственные взаимодействия

Цитиколин усиливает эффект леводопы. Не следует назначать препарат одновременно с лекарственными средствами, содержащими меклофеноксат.

Особые указания

В случае стойкого внутривенного кровоизлияния не следует превышать дозу 1000 мг в сутки и скорость внутривенного вливания (30 капель в минуту).

Препарат применяют сразу после вскрытия ампулы. Ампула с препаратом предназначена только для одноразового применения. Остатки препарата необходимо уничтожить.

Несовместимость

Препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами в одной емкости.

Применения в период беременности или лактации Нет достаточных данных о применении цитиколина беременным женщинам. Данные об экскреции цитиколина в грудное молоко и его действии на плод отсутствуют. Поэтому в период беременности или кормления грудью препарат назначают только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Применение в педиатрии

Нет достаточных данных о применении цитиколина детям. Препарат применяют в случае крайней необходимости, если ожидаемая польза от применения превышает возможный риск.

Особенности влияния препарата на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами

В отдельных случаях некоторые побочные реакции со стороны центральной нервной системы могут влиять на способность управлять автотранспортом или работать со сложными механизмами.

Передозировка

Случаи передозировки не описаны.

Форма выпуска и упаковка

Раствор для инъекций 500 мг/4 мл и 1000 мг/4 мл.

По 4 мл в ампулы стеклянные с кольцом излома или точкой излома.

На ампулы наклеивают этикетки-самоклейки.

По 5 или 10 ампул вместе с инструкцией для медицинского применения помещают в пачку из картона с гофрированной вкладкой.

Или по 5 ампул вкладывают в контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной.

По 1 или 2 контурных ячейковых упаковок с ампулами вместе с инструкцией для медицинского применения на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ПАО «Фармак», Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74

Владелец регистрационного удостоверения

ПАО «Фармак», Украина

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

Республика Казахстан, г. Алматы, 050012

ул. Амангельды 59 А

Бизнес центр «Шартас», 9 этаж

Тел.: +7 (727) 267-64-63

Факс: +7 (727) 267-63-73

Электронный адрес: a.liadobruk@gmail.com

Лечение больных с сочетанием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – новые возможности



Н.Б. Перепеч

ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

Частое сочетание артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) – факт давно и хорошо известный. В Российской Федерации, по данным Национальной программы ПРЕМЬЕРА, стабильную ИБС диагностируют на амбулаторном этапе у 66% больных АГ [1]. Среди пациентов, страдающих ИБС, более чем у 70% мужчин и 50% женщин регистрируют повышенный уровень артериального давления (АД) [2, 3]. По данным регистра REACH, распространенность АГ у больных ИБС составляет 81,8% [4]. В результате крупномасштабного исследования MRFIT была выявлена тесная корреляция смертности от ИБС с уровнями систолического и диастолического АД (САД и ДАД) [5].

Наряду со специфическими задачами терапии АГ и ИБС лечение больных, страдающих сочетанием этих заболеваний, преследует общие цели: улучшение качества жизни и прогноза. Достижение этих целей возможно путем применения лекарственных препаратов с доказанной клинической эффективностью, влияющих на общие звенья патогенеза АГ и ИБС. Поскольку оба заболевания характеризуются хроническим течением, их лечение предусматривает многолетнее применение средств фармакотерапии. Важнейшим условием обеспечения высокой приверженности медицинским рекомендациям является уменьшение количества принимаемых пациентом препаратов при сохранении желаемого эффекта лечения. Основной способ решения этой задачи – применение фиксированных комбинаций лекарственных средств.

Арсенал антигипертензивных препаратов недавно пополнился новой фиксированной комбинацией ингибитора АПФ (ИАПФ) и ан-

тагониста кальция (АК) дигидропиридинового ряда. Данная статья посвящена обоснованию и обсуждению возможностей применения препарата Престанс в лечении больных с сочетанием АГ и ИБС.

Патогенетические взаимосвязи АГ и атеросклероза

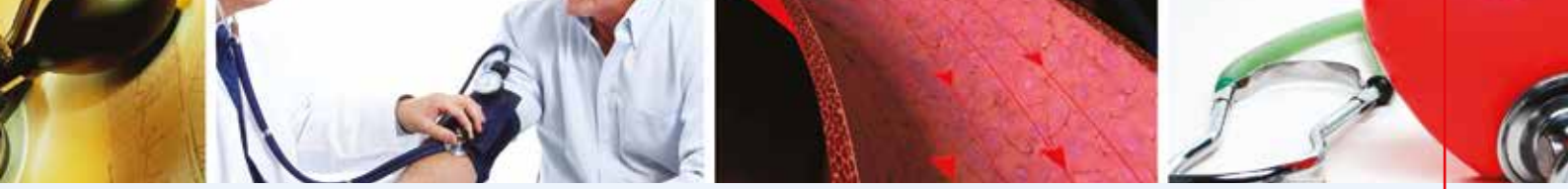
Приоритет в изучении взаимосвязей АГ и атеросклероза принадлежит российской медицинской школе. В работах полувековой давности А.Л. Мясников, развивая идеи Г.Ф. Ланга, многократно указывал на общность этиопатогенетических факторов этих заболеваний. АГ и атеросклероз, с одной стороны, могут рассматриваться как разные, но взаимовлияющие болезни, а с другой – как единое заболевание, которое проявляется преимущественно синдромом гипертонии, синдромом атеросклероза или обоими синдромами одновременно.

АГ и атеросклероз имеют общие факторы риска и сердечно-сосуди-

стые осложнения (рис. 1). Причем развитие этих осложнений обусловлено причинами как функционального (повышение АД), так и органического (изменение структуры сосудистой стенки) характера. Поэтому некорректно связывать развитие инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта только с АГ или атеросклерозом. Тем более что эти патологические состояния обладают взаимоусиливающим действием (рис. 2).

К числу основных факторов, способствующих развитию атеросклероза у больных АГ, относятся:

- усиление турбулентного тока крови, особенно в местах разветвления сосудов;
- оксидативный стресс и механическое повреждение сосудистой стенки, которые способствуют повышению ее проницаемости для атерогенных липопротеидов и свободных радикалов;
- повышение склонности артерий к вазоспастическим реакциям вследствие увеличения



секреции вазоконстрикторных соединений (прежде всего эндотелина-1), уменьшения секреции и усиленного разрушения оксида азота;

- увеличение вероятности внутрисосудистого тромбообразования в связи с нарушением баланса свертывающих и противосвертывающих компонентов системы гемостаза.

Атеросклероз способствует развитию АГ за счет снижения эластичности аорты и крупных артерий; нарушения барорецепторной регуляции уровня АД; повышения продукции нейрогормонов, обладающих гипертензивным действием (норадреналина, вазопрессина, ренина, ангиотензина II, альдостерона); усиления транспорта ионов кальция через мембраны гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Рассматривая патогенетические взаимосвязи АГ и атеросклероза, А.Л. Мясников высказывал предположение о неких «неспецифических изменениях» в сосудистой стенке, которые могут способствовать липоидозу сосудов. С современных позиций, общим звеном патогенеза АГ и атеросклероза, играющим ключевую роль в развитии этих патологических состояний, является дисфункция эндотелия, которая проявляется, с

одной стороны, нарушением биодоступности оксида азота, уменьшением образования соединений, обладающих антикоагулянтной активностью и антипролиферативным действием, а с другой стороны – усилением выработки эндотелина-1, соединений, способствующих пролиферации и миграции гладкомышечных элементов сосудистой стенки, а также активацией молекул адгезии и медиаторов воспаления. Ведущую роль в развитии дисфункции эндотелия играет повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в особенности ее тканевого компонента, что наблюдается уже на ранних стадиях АГ и атеросклероза.

Негативные структурные, морфологические и функциональные изменения в сосудистой стенке, наблюдаемые у больных с сочетанием АГ и атеросклероза, локализуются в разных сосудистых бассейнах и часто отмечаются в коронарных артериях, что является основой развития ИБС. Несоответствие доставки кислорода через суженные коронарные артерии метаболическим потребностям сердечной мышцы усугубляется гипертрофией миокарда. Увеличение массы миокарда происходит не только вследствие возрастания постнагрузки из-за высокого сосудистого сопротивления, но и за счет непосредственного воздействия нейрогормонов (в первую очередь ангиотензина II) на клетки сердечной

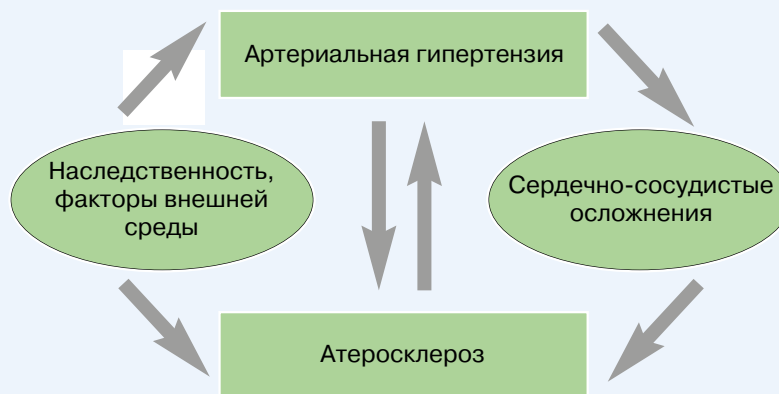


Рисунок 1. Артериальная гипертензия и атеросклероз – общность причин и следствий

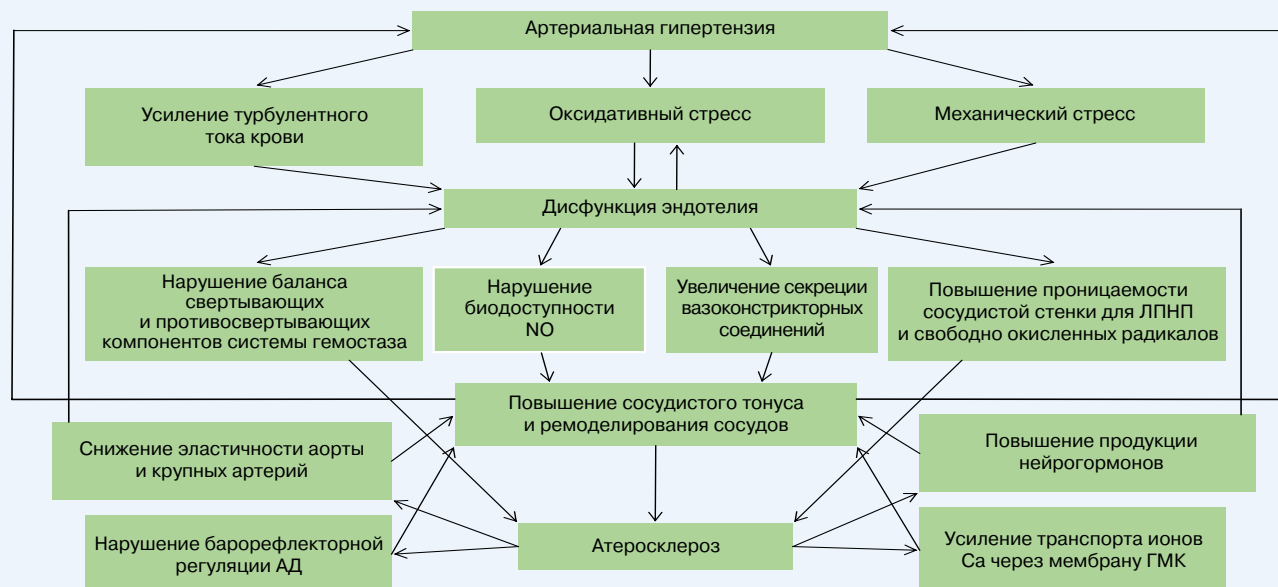


Рисунок 2. Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и атеросклероза

мышцы. Усиление нейрогуморальной стимуляции способствует как гипертрофии кардиомиоцитов, так и разрастанию стромальных элементов – развитию кардиофиброза. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений и негативно влияет на выживаемость, что связывают с уменьшением коронарного резерва, развитием диастолической дисфункции ЛЖ и изменением электрофизиологических свойств миокарда, обуславливающим повышение вероятности возникновения аритмий.

Антигипертензивные и антиатеросклеротические эффекты ИАПФ

Важнейшим условием предупреждения прогрессирования патологического процесса, проявляющегося АГ и атеросклерозом, является подавление гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Наиболее широко с этой целью в клинической практике применяют ИАПФ. Позитивное влияние препаратов этого класса на прогноз больных АГ обусловлено не только снижением уровня АД. ОрганопроTECTивный эффект ИАПФ связан прежде всего с уменьшением содержания ангиотензина II в тканях и плазме, уменьшением образования альдостерона, снижением активности симпатико-адреналовой системы, т.е. с ослаблением прямого повреждающего действия нейрогормонов. Кроме того, вследствие блокады АПФ происходит торможение деградациии брадикинина. Воздействуя на клетки эндотелия, брадикинин способствует усилению синтеза оксида азота, простаглицлина, фактора гиперполяризации, что не только вызывает вазодилатацию, но и предотвращает агрегацию тромбоцитов, препятствует активации моноцитов и их трансформации в макрофаги, а также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток. Улучшение функции эндотелия рассматривается как главный ком-

понент антиатеросклеротического действия ИАПФ.

Способность ИАПФ снижать риск сердечно-сосудистых событий (в том числе развития ИБС) у больных АГ показана во многих исследованиях. Мета-анализ VPLTTC, в который были включены результаты 29 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 162 341 больного АГ, показал, что применение ИАПФ оказывает более сильное влияние на риск сердечно-сосудистых событий, чем снижение АД до целевого уровня [6]. В более позднем мета-анализе VPLTTC, включавшем результаты 26 РКИ с участием 146 838 пациентов, было показано, что риск развития ИБС на фоне терапии ИАПФ снижается независимо от их гипотензивного действия [7].

АД-независимое снижение риска коронарных событий связывают с прямым антиатеросклеротическим эффектом ИАПФ, наличие которого подтверждается результатами целого ряда исследований. Например, в исследовании RHYLLIS с применением ультразвуковой диагностики толщины слоя интима-медиа стенки сонной артерии было продемонстрировано тормозящее влияние фозиноприла на процесс атеросклероза у больных АГ [8]. В многочисленных РКИ было показано положительное влияние ИАПФ на прогноз больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Применение различных препаратов этого класса обеспечивало снижение смертности не только больных с сердечной недостаточностью (AIRE, AIREX, TRACE, SAVE), но и пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ (GISSI-3, ISIS-4, SMILE, FAMIS). В исследовании PROGRESS [9] было показано, что фармакотерапия, основанная на периндоприле (у части больных – в сочетании с индапамидом), в течение 4 лет обеспечивает снижение риска повторного инсульта на 28%. Кроме того, в основной группе значительно реже, чем в группе контроля, регистрировались все сер-

дечно-сосудистые осложнения (на 26%) и, в частности, нефатальный ИМ (на 38%). Причем позитивное влияние ИАПФ на прогноз больных с цереброваскулярной патологией проявлялось как у пациентов с АГ, так и у лиц с нормальным АД: снижение риска инсульта составляло соответственно 32 и 27%, а сердечно-сосудистых осложнений – 29 и 24%.

Подтверждением тормозящего влияния ИАПФ на процесс атеросклероза могут служить результаты РКИ HOPE и EUROPA.

В исследовании HOPE [10] изучали клинический эффект рамиприла у больных с сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза и/или сахарным диабетом с факторами риска атеросклероза без клинических признаков сердечной недостаточности. Наблюдение за больными продолжалось 4,5 года. В группе вмешательства по сравнению с группой больных, принимавших плацебо, частота «комбинированной конечной точки» (ИМ, инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин) была меньше на 22%. Лечение рамиприлом сопровождалось и достоверным снижением каждого из компонентов комбинированного критерия оценки эффективности терапии: ИМ – на 20%, инсульта – на 32%, сердечно-сосудистой смерти – на 26%. На фоне лечения рамиприлом риск развития ИМ и инсульта оказался в 2,5–3 раза меньше расчетного по степени снижения АД. В подисследовании SECURE антиатеросклеротическое действие рамиприла было подтверждено результатами ультразвукового исследования толщины интима-медиа стенки сонной артерии [11].

Цель исследования EUROPA [12] состояла в изучении эффектов длительной (в среднем – 4,2 года) терапии периндоприлом у больных ИБС с низким риском сердечно-сосудистых осложнений. По сравнению с группой плацебо у больных, получавших периндоприл, отмечалось снижение риска развития комбинированной



конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией) на 20%. Лечение периндоприлом сопровождалось достоверным снижением риска развития всех вторичных конечных точек. В частности, риск фатального и нефатального ИМ снизился на 24%, необходимость госпитализации в связи с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) – на 39%. В результате анализа, проведенного после завершения исследования, было установлено, что периндоприл эффективен как у пациентов с высокой, так и со средней и даже низкой степенью риска сердечно-сосудистых осложнений [13]. Лечебный эффект периндоприла проявлялся не только вне зависимости от клинических проявлений ИБС, но и вне зависимости от наличия или отсутствия АГ. Более низкий уровень АД в группе больных, получавших периндоприл, лишь отчасти обусловил снижение риска развития ИМ. В качестве основной причины снижения риска коронарных событий рассматривается улучшение структурно-функциональных свойств сосудистой стенки за счет блокады тканевого АПФ [14].

Для изучения влияния периндоприла на механизмы атерогенеза и прогрессирование атеросклероза в рамках проекта EUROPA были организованы исследования, предусматривающие применение специальных инструментальных и лабораторных методов. В подисследовании PERFECT изучали изменения эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных ИБС на фоне лечения периндоприлом. Полученные данные подтвердили позитивное влияние терапии на функцию эндотелия [15]. В подисследовании PERTINENT оценивали влияние периндоприла на маркеры воспаления и тромбоза. С применением методики инкубации эндотелиальных клеток пупочной вены человека в сыворотке крови здоровых и

больных ИБС было показано, что лечение периндоприлом сопровождается усилением экспрессии и повышением активности NO-синтазы, а также торможением апоптоза. На фоне терапии происходило повышение содержания в крови брадикинина, снижение уровней ангиотензина II, фактора некроза опухоли- α и фактора Виллебранда [16]. Эти изменения свидетельствуют о противовоспалительном, антипролиферативном действии периндоприла и его способности улучшать функцию эндотелия. Подисследование PERSPECTIVE было направлено на выяснение способности периндоприла предотвращать ремоделирование коронарных артерий у больных ИБС. Данные внутрисосудистого ультразвукового исследования показали, что лечение периндоприлом способствует стабилизации атеросклеротических бляшек и снижению риска тромбоза коронарных артерий [17].

Таким образом, в результате исследования EUROPA было доказано, что длительная терапия периндоприлом оказывает благоприятное влияние на течение ИБС, способствуя уменьшению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Улучшение прогноза, наблюдаемое на фоне лечения периндоприлом, связано с антиатеросклеротическим и ангиопротекторным эффектами этого препарата.

Антигипертензивные и антиатеросклеротические эффекты АК

АК обладают антигипертензивной эффективностью, сопоставимой с другими классами препаратов, рекомендуемыми для терапии АГ [6]. По данным мета-анализа результатов 24 РКИ, включавших 58 040 больных АГ, АК сильнее, чем препараты других классов, предотвращают развитие инсульта [18]. В лечении больных АГ применяют главным образом пролонгированные дигидропиридины. Объединенные результаты

РКИ STONE, SYST-Eur и SYST-China показывают, что уменьшение риска развития инсульта под влиянием этих препаратов наиболее выражено у пожилых больных с изолированной систолической АГ [19].

Производные дигидропиридина пролонгированного действия обладают коронародилатирующим свойством и не вызывают рефлекторной тахикардии, что позволяет применять эти препараты для лечения больных со стабильной стенокардией.

В плацебо-контролируемом исследовании CAMELOT [20] сопоставляли клиническую эффективность амлодипина и эналаприла у больных ИБС без АГ. Наименьшая частота сердечно-сосудистых событий за 2 года наблюдения была отмечена в группе амлодипина – 16,6%. У пациентов, получавших эналаприл, сердечно-сосудистые события регистрировали с частотой 20,2%. В группе плацебо частота сердечно-сосудистых событий составляла 23,1%. Лечение амлодипином сопровождалось выраженным уменьшением числа госпитализаций по поводу стенокардии и потребности в реваскуляризации миокарда: по сравнению с группой плацебо – на 42 и 27% соответственно. Для изучения антиатеросклеротического действия амлодипина в рамках проекта CAMELOT было выполнено подисследование NORMALISE [21]. С применением внутрисосудистого ультразвукового исследования в нем было показано, что лечение амлодипином сопровождается наименее выраженным прогрессированием атеросклероза. У больных с уровнем АД, превышающим средний, различия между группами плацебо и амлодипина по объему атеромы через 2 года наблюдения были статистически значимыми.

Способность АК дигидропиридинового ряда замедлять прогрессирование атеросклероза была продемонстрирована и в ряде других РКИ. Например, в ис-

следовании ELSA при сравнении эффектов лечения больных АГ атенололом и лацидипином в течение 4 лет было обнаружено значимое различие между группами по скорости увеличения толщины слоя интима-медиа стенки сонной артерии [22]. В исследовании INSIGHT у больных АГ, в течение 4 лет получавших нифедипин GITS, в отличие от больных, которых лечили комбинацией диуретиков (гидрохлоротиазида и амилорида), не отмечалось увеличения толщины слоя интима-медиа стенки сонной артерии и значительно замедлялся процесс кальцификации коронарных артерий [23, 24]. В исследовании PREVENT, которое включало больных ИБС с умеренными признаками коронарного атеросклероза, лечение амлодипином приводило к значимому по сравнению с группой плацебо снижению скорости увеличения толщины слоя интима-медиа сонной артерии, что сопровождалось уменьшением частоты возникновения приступов стенокардии и потребности в реваскуляризации миокарда [25].

Основными эффектами АК, совокупность которых определяет их антиатеросклеротическое действие, являются:

- замедление тока ионов кальция через каналы L-типа;
- ослабление адгезии моноцитов и агрегации тромбоцитов;
- торможение пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки; уменьшение депонирования эфиров холестерина;
- замедление высвобождения факторов роста;
- снижение продукции супероксида;
- торможение перекисного окисления липидов; уменьшение синтеза коллагена.

Сочетанное применение ИАПФ и АК

Блестящий результат применения комбинации ИАПФ

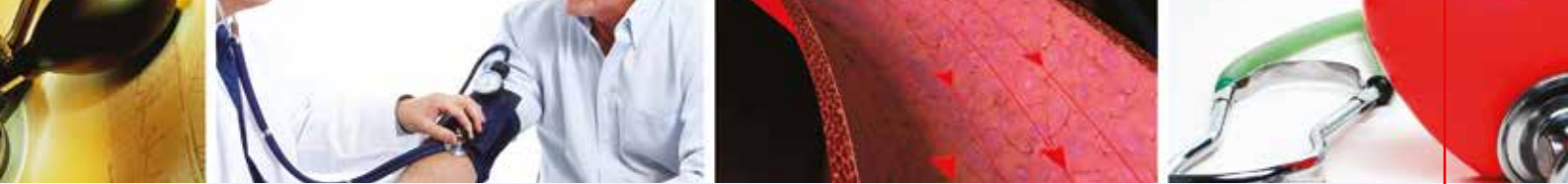
периндоприла и АК амлодипина был получен в исследовании ASCOT-BPLA [26]. Лечение больных АГ сочетанием этих препаратов по сравнению с терапией комбинацией β -адреноблокатора атенолола и тиазидного диуретика бендрофлуметиазида не сопровождалось статистически значимым снижением первичной конечной точки – нефатального ИМ и сердечно-сосудистой смерти (возможно, по причине досрочного прекращения исследования), но приводило к достоверному снижению общей и сердечно-сосудистой смертности соответственно на 11 и 24%, снижению частоты любых проявлений ИБС на 13%, нефатального ИМ и сердечно-сосудистой смертности на 13%, общего количества сердечно-сосудистых событий и реваскуляризации на 16%, фатального и нефатального инсульта на 23%. Во всех анализируемых подгруппах больных применение периндоприла и амлодипина по сравнению с терапией атенололом и бендрофлуметиазидом приводило к значимому снижению риска коронарных событий и процедур.

Позднее было выполнено исследование ACCOMPLISH [27], в которое были включены больные АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Сравнивались эффекты лечения комбинацией беназеприла либо с амлодипином, либо с гидрохлоротиазидом. В группе больных, которые получали ИАПФ с АК, риск развития сердечно-сосудистых осложнений оказался достоверно на 20% ниже, чем у больных, которым назначали комбинацию ИАПФ и тиазидного диуретика. Применение амлодипина как компонента гипотензивной терапии по сравнению с применением гидрохлоротиазида сопровождалось статистически значимым уменьшением частоты развития фатального и нефатального ИМ и потребности в реваскуляризации миокарда – на 22 и 14% соответственно.

Недавно M. Bertrand и соавт. опубликовали результаты сравнительного анализа данных исследования EUROPA, которые были получены в подгруппах больных, получавших лечение периндоприлом в сочетании с АК и периндоприлом в сочетании с плацебо [28]. События первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией) у пациентов, получавших АК, регистрировались достоверно реже – разница составила 35%. В данной подгруппе больных, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, была достоверно меньше частота смерти от любых причин, сердечно-сосудистой смерти, ИМ и госпитализаций в связи с ХСН – на 46, 41, 28 и 54% соответственно.

Является ли позитивное влияние на прогноз специфическим свойством комбинации периндоприла и амлодипина? Этот вопрос остается открытым.

Существует мнение о том, что периндоприл обладает более выраженным органопротективным действием по сравнению с другими ИАПФ благодаря его высокой аффинности к тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системе и выраженной селективности в отношении мест связывания брадикинина. Возможно, именно этими свойствами периндоприла был обусловлен успех исследования EUROPA. Так или иначе, но в исследовании PEACE, которое по дизайну было близко к исследованию EUROPA, трандолаприл (липофильный препарат пролонгированного действия) не оказал значимого влияния на прогноз больных хронической ИБС [29]. В исследовании QUIET лечение больных ИБС квинаприлом (препаратом, обладающим доказанной способностью восстанавливать функцию эндотелия) не сопровождалось торможением процесса коронарного атеросклероза и снижением риска сердечно-сосудистых осложнений [30].



Способность амлодипина препятствовать прогрессированию атеросклероза не является специфическим свойством этого АК. В исследовании INSIGHT, как указывалось выше, был показан антиатеросклеротический эффект нифедипина GITS у больных АГ. Однако применение этого препарата не сопровождалось снижением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин [31]. Включение нифедипина GITS в состав комплексной терапии стабильной стенокардии, по данным исследования ACTION [32], также не влияло на прогноз. С другой стороны, нельзя не отметить, что у пациентов, получавших этот препарат, реже регистрировались новые случаи сердечной недостаточности, снижалась потребность в проведении коронарографии и операциях коронарного шунтирования. У больных с сочетанием стабильной стенокардии и АГ, получавших нифедипин GITS, частота событий комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, рефрактерная стенокардия, новые случаи сердечной недостаточности, инвалидизирующий инсульт, реваскуляризация) отмечались реже, чем у больных контрольной группы.

В крупнейшем исследовании INVEST, которое включало 22 576 пациентов, страдающих АГ и ИБС, сравнивались две стратегии комбинированной терапии: АК+ИАПФ и β -адреноблокатор + диуретик. Первая из указанных комбинаций была представлена верапамилом и трандолаприлом, вторая – атенололом и гидрохлортиазидом. Наблюдение за больными продолжалось в течение 2 лет. В отличие от РКИ ASCOT-BPLA и ACCOMPLISH, в исследовании INVEST не было выявлено разницы между группами по исходам заболевания [33].

Таким образом, несмотря на то, что преимущества периндоприла и амлодипина перед другими представителями классов ИАПФ и АК не бесспорны, комбинация этих препаратов представляется наиболее перспективной для лечения больных АГ с клиническими проявлениями атеросклероза.

Результаты клинического применения фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина

Применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов считается оптимальным вариантом фармакотерапии АГ у больных высокого и очень высокого риска. Наряду с большей вероятностью достижения целевого уровня АД, фиксированные комбинации обеспечивают высокую приверженность лечению. Так, мета-анализ 4 РКИ, в которых исследовались больные АГ, показал, что применение фиксированных комбинаций по сравнению со свободным режимом антигипертензивной терапии обеспечивает снижение риска несоблюдения рекомендаций врача на 24% [34].

Фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина – препарат Престанс – включает каждый из входящих в его состав компонентов в дозе либо 5, либо 10 мг. Таким образом, существует 4 варианта препарата, содержащего периндоприл аргинин и амлодипин соответственно в дозах 5 и 5 мг, 10 и 5 мг, 5 и 10 мг, 10 и 10 мг.

В исследовании STRONG [35] изучались гипотензивная эффективность и безопасность фиксированной комбинации 5 мг периндоприла аргинина и 5 мг амлодипина. В исследование были включены 1250 больных АГ. Через 60 дней лечения целевой уровень АД был достигнут у 66,1% больных, в том числе у 68,3% больных с впервые выявленной и нелеченной АГ, 68,4% больных с неэффективной монотерапией и 59,9% больных, у которых другая комбинация антигипертензивных препаратов не обеспечивала контроля АД. Применение комбинации периндоприла с амлодипином вызывало снижение САД и ДАД вне зависимости от вида недостаточно эффективной предшествующей моно- и комбинированной терапии. Переносимость лечения была очень хорошей: нежелательные явления в виде кашля

и отеков лодыжек возникали крайне редко и потребовали прекращения исследования соответственно только у 0,4 и 0,2% больных.

На европейском конгрессе кардиологов 2010 г. были доложены результаты исследования SYMBIO [36]. В это исследование были включены 2132 больных с неконтролируемой АГ, имеющие высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. У 70% больных была выявлена дислипидемия, у 23% – сахарный диабет, 34% страдали ИБС, 8% больных в прошлом перенесли ИМ и 8% – мозговой инсульт. Лечение Престансом в индивидуально подобранной дозе через 3 мес. привело к снижению среднего САД со 159 до 133 мм рт.ст. и среднего ДАД – с 94 до 81 мм рт.ст. У 74% больных был достигнут целевой уровень АД. Снижение АД на фоне терапии Престансом отмечалось у пациентов всех сравниваемых подгрупп, в том числе у больных пожилого возраста, больных СД и перенесших ИМ и мозговой инсульт. Гипотензивный эффект Престанса не зависел от характера предшествующей терапии. К окончанию периода наблюдения доля больных с отеком голени сократилась на 52%.

Заключение

Результаты выполненных к настоящему времени РКИ позволяют считать новый препарат Престанс, представляющий собой фиксированную комбинацию периндоприла аргинина и амлодипина, оптимальным средством лечения больных с сочетанием АГ и ИБС. Обладая гипотензивным, антиишемическим, ангиопротективным и антиатеросклеротическим эффектами, Престанс может рассматриваться как средство патогенетической и симптоматической терапии двух ведущих сердечно-сосудистых заболеваний. Четыре варианта сочетания доз периндоприла аргинина и амлодипина, представленные в препарате Престанс, позволяют индивидуализировать терапию в процессе лечения, добиваясь наилучшего клинического эффекта. ■

Список литературы

1. Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Престариум у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) – безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы. Кардиология. – 2006; 6: 21–7.
2. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. Кардиоваск. тер. и профилактик. –2006; 5: 58–63.
3. Верткин А.Л., Скотников А.С. Роль антагонистов кальция III поколения в лечении артериальной гипертензии у пациентов с кардиоваскулярной патологией. – РМЖ. – 2010; 22: 1315–21.
4. Bhatt D.L. et al. REACH registry Investigators. JAMA 2006; 295: 180–9.
5. Neaton J.D., Wentworth D. for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316,099 white men. Arch Intern Med 1992; 152: 56–64.
6. 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 randomized trials. Lancet 2003; 362: 1527–35.
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effect of agents that inhibit renin-angiotensin system. Hypertens 2007; 25: 1524–31.
8. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G. et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS-a randomized double-blind trial. Stroke 2004; 35: 2807–12.
9. The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.
10. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145–53.
11. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). Circulation 2001; 103: 919–25.
12. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–9.
13. Deckers J.W., Goedhart D.M., Boersma E. et al. Treatment benefit by perindopril in patients with stable coronary artery disease at different levels of risk. Eur Heart J. 2006; 27: 796–801.
14. White H.D. Should all patients with coronary disease receive angiotensin-converting-enzyme inhibitors? Lancet 2003; 362: 755–7.
15. Bots M.L., Remme W.J., Luscher T.F. et al. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. Cardiovasc Drugs Ther 2007; 21: 269–79.
16. Ceconi C., Fox K., Remme W.J. et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. Cardiovasc Res 2007; 73: 237–46.
17. Rodriguez-Granillo G.A. Long-term effect of Perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary Atherosclerosis by Angiography and Intra Vascular Ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study). Am J. Cardiol 2007; 100: 159–63.
18. Wright J.M., Musini V.M. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009. CD001841.
19. Kjeldsen S.E., Midtbo K., Os I., Westheim A. An overview of hypertension studies with calcium antagonists. Tidsskr Nor Laegeforen 1999; 119: 1878–82.
20. Nissen S.E. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217–25.
21. Brenner S.J. et al. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials. Am Heart J. 2006; 152: 1059–63.
22. Reichardt B. Antiatherosclerotic effect of lacidipine. Pharmacotherap 1995; 6: 37–43.
23. Simon A. et al. Differential effects of nifedipine and coamilofide on the progression of early carotid wall changes. Circulation 2001; 103: 2949–54.
24. Motro M., Shemesh J. Calcium channel blocker nifedipine slows down progression of coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics. Hypertension 2001; 37: 1410–3.
25. Pitt B. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation 2000; 102: 1503–10.
26. Dahlof B. 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; 366: 895–906.
27. Jamerson K.A. et al. on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J. Med 2008; 359: 2417–28.
28. Bertrand M. et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. Am Heart J. 2010; 159 (5); 795–802.
29. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. New Engl J. Med 2004; 351: 2058–68.
30. Casin-Hemfill L., Holmvang G., Chan R.C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy; No answer yet (QUIET). Am J. Cardiol 1999; 83: 43–7.
31. Brown M. et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366–72.
32. Poole-Wilson P.A. et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial. Lancet 2004; 364: 849–57.
33. Pepine C. 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: 2805–16.
34. Bangalore S. et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance a meta-analysis. Am J. Med 2007; 120: 713–9.
35. Bahl V.K. et al. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice. Results from the STRONG Prospective, Observational, Multicenter Study. Am J. Cardiovasc Drugs 2009; 9: 136–42.
36. Hatala R. Symbio: results of a longitudinal study of optimized blood pressure-lowering therapy with fixed combination perindopril/amlodipine. J. Hum Hypertens article submission.

Кораксан® 15 МГ

В СУТКИ

7.5

утром и

7.5

вечером



2 ПОКАЗАНИЯ ИБС и ХСН

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

Пациентам с недостаточным контролем стенокардии на фоне приема бета-блокатора



Международное непатентованное название: Имбродин
Лекарственная форма: Таблетки, покрытые оболочкой 5 мг и 7.5 мг

Показания к применению

• лечение хронической стабильной стенокардии у пациентов с регулярным синусовым ритмом, с нормальным или умеренно повышенным

• при непереносимости или противопоказании к бета-блокаторам

• в комбинации с бета-блокаторами у пациентов с недостаточным контролем состояния при приеме бета-блокаторов

• лечение хронической стабильной стенокардии II-IV степени по классификации NYHA/ACC (Имбродин в комбинации с бета-блокаторами у пациентов с синусовой дисфункцией, у пациентов с синусовой брадикардией и/или синусовой блокадой II степени по классификации NYHA/ACC, ЧСС < 75 уд/мин, а также при непереносимости или противопоказании бета-блокаторов)

Способ применения и дозы

Плановая хроническая стабильная стенокардия

Начинать рекомендуется доза составляет 5 мг 2 раза в день. После 3-4 недели лечения доза может быть увеличена до 7.5 мг 2 раза в день, в зависимости от терапевтической реакции

Таблетки следует принимать перорально 2 раза в день – утром и вечером во время еды

Если во время лечения ЧСС не превышает 50 уд/мин в состоянии покоя или у пациента наблюдаются симптомы, связанные с брадикардией (головокружение, слабость, обморок), дозу следует быть снижена в сторону уменьшения, вплоть до 2.5 мг 2 раза в день

Побочные действия

Очень часто

• замедление сердечного ритма (брадикардия) – как правило, возникает в течение 2 недель лечения, после чего может возникнуть вновь. Брадикардия предрасположена к брадикардическому синусовому ритму (5%) или полной блокады

Часто

• брадикардия, особенно в первые 2-4 недели лечения, ощущение сердцебиения, блокада I степени, желудочковая экстрасистолия, нарушение частоты дыхания, инвертированный интервала QT

• головокружение, головная боль, спутанность сознания, слабость, рвота, тошнота, диарея

Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или к одному из вспомогательных веществ, ЧСС в состоянии покоя до начала приема менее 50 уд/мин, вазодилататорный шок, острый инфаркт миокарда, тяжелая почечная недостаточность (CrCl < 30 мл/мин), тяжелая печеночная недостаточность, брадикардия и синдром слабости синусов, детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

• усиливает действие имбродина: амиодарон, дилтиазем, верапидил, дилоран, эбупрофен, элиакарон, нимодипин, нифедипин, нитроглицерин, нитроглицерин, нитроглицерин, оксандролон, фенитоин, для внутривенного введения

• не взаимодействует: салицилатбета-блокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики

Условия отпуска По рецепту

Производитель

Luz Laboratories S.p.A. (De Laboratoire Sante Industrie, Франция)

Представительство Luz Laboratories, Россия в РФ

050020, г. Алматы, пр. Достык 310/Б, Бизнес-центр, 3 этаж

Тел: (727) 336 78 02/336 79 71, факс: (727) 336 78 87

Разрешение № 4185 от 30.07.2013

PK PC SNK 008078, PK PC SNK 008078, 10.04.2012

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!

Панникулиты: современные аспекты диагностики



Б.С. Белов – д.м.н., О.Н. Егорова – к.м.н., О.В. Пушкова, Н.М. Савушкина, С.Г. Раденска-Лоповок – профессор ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, г. Москва

Панникулиты (Пн) – это группа гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК), нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов.

Проблемы диагностики Пн связаны, в первую очередь, с многообразием клинических и патоморфологических форм, а также с отсутствием единых критериев. Выраженный клинический полиморфизм Пн и отсутствие специфического лечения обуславливают обращаемость пациентов к врачам различных специальностей (рис. 1). Это нередко приводит к позднему диагнозу и, следовательно, неадекватной тактике курации этих больных.

Единая общепринятая классификация Пн на сегодняшний день отсутствует. Ряд авторов предложили группировать Пн в зависимости от этиологии и патоморфологической картины. В соответствии с преимущественным преобладанием воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септах) или жировых дольках выделяют септальный (СПн) и лобулярный Пн (ЛПн). Оба типа Пн могут протекать с признаками васкулита и без такового, что находит отражение в клинической картине заболевания [1–4].

Типичный представитель СПн – узловатая эритема (УЭ). Это неспецифический иммуновоспалительный синдром, развивающийся в результате различных причин (инфекции, саркоидоз, аутоиммунные заболевания, прием лекарственных препаратов, воспалительные заболевания кишечника, беременность, злокачественные новообразования и др.). Выделяют первичную (идиопатическую) и вторичную УЭ. Спектр клинических проявлений УЭ обусловлен этиологическим фактором, состоянием иммунной системы больного, локализацией патологического процесса и его распространенностью [2, 5].

Успех диагностики УЭ зависит от тщательно собранных жалоб, анам-

неза, клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных исследований.

Наблюдение 1

Пациентка Ф., 31 год. Обратилась в январе 2013 г. в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

РАМН. С 15-летнего возраста страдает хроническим рецидивирующим тонзиллитом, по поводу чего периодически принимала антибактериальные препараты. В 2009 г. во время фолликулярной ангины впервые возникли 5 болезненных узлов



Рисунок 1. Основные симптомы Пн при обращении к специалистам

на левой голени, диагностирована УЭ, проведено лечение дексаметазоном в/в в суммарной дозе 16 мг с положительным эффектом. В июле 2012 г. – обострение тонзиллита и появление 2-х узлов на голенях, получала гомеопатическую терапию, клиническая симптоматика регрессировала через 2 мес. В декабре 2012 г. на фоне обострения тонзиллита отмечен рецидив болезненных узловатых образований на переднемедиальной и задней поверхностях голени.

При осмотре состояние относительно удовлетворительное. Нормостенического телосложения, рост – 165 см, вес – 64 кг. Слизистые оболочки нормальной окраски. Гипертрофия миндалин. Температура тела – 36,8°C. На переднемедиальной и задней поверхностях голени – 3 узла в стадии созревания и разрешения (рис. 2 а, б) диаметром 1,5–2 см. Выраженность боли при пальпации узла по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 60 мм. Имеется симптом «цветущего синяка» (рис. 2 б). Другие патологические изменения при физикальном обследовании не обнаружены.

Результаты лабораторных исследований: гемоглобин (Hb) – 120 г/л, эритроциты – $4,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $8,6 \times 10^9$ /л, лимфоциты – 19%, тромбоциты – 321×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 18 мм/ч., антистрептолизин О (АСЛО) – 800 Ед/мл. Значения глюкозы, холестерина, трансаминаз, креатинина, ферритина, общего белка, иммуноглобулина (Ig) E, С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к ДНК, криоглобулинов – в пределах нормы. Проба Манту – 5 мм. При рентгенографии органов грудной клетки данных о наличии патологических изменений в паренхиме легких, средостении и увеличении внутригрудных лимфатических узлов не получено (рис. 3). Эхокардиография (ЭхоКГ) – патологии не выявлено. Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) вен и артерий нижних конечностей – без патологии. Проведено УЗИ узла: участок кожи не изменен, в подкожно-жировой клетчатке (ПЖК) имеется участок размытости, утолщения с повышенной эхоплотностью с признаками васкуляризации (рис. 4 а, б).



Рисунок 2. Вторичная УЭ у пациентки Ф. (наблюдение авторов): а – стадия созревания; б – стадия разрешения

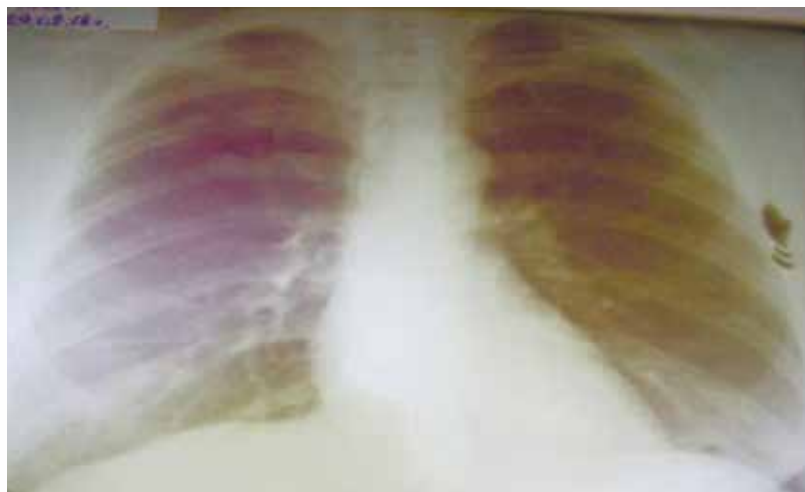


Рисунок 3. Рентгенография органов грудной клетки пациентки Ф. с вторичной УЭ (наблюдение авторов)

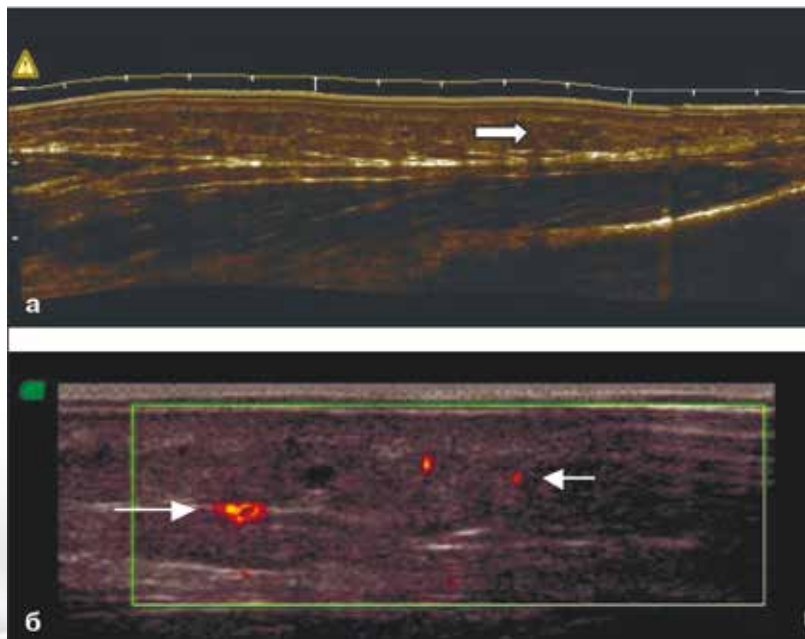


Рисунок 4. УЗИ узла больной Ф. с вторичной УЭ (наблюдение авторов): а – нормальный участок кожи: размытость, утолщение и повышение эхоплотности ПЖК (=>); б – с признаками васкуляризации (→)

Диагноз: вторичная УЭ, стадия 2–3. Хронический тонзиллит. В результате применения бензатина бензилпенициллина 2 400 000 ЕД 1 раз в 3 нед., нестероидных противовоспалительных (НПВП), сосудистых препаратов, локальной терапии (клобетазол мазь, гепарин натрий) и охранительного режима через 3 нед. заболевание регрессировало. В течение года обострений не отмечалось.

Несмотря на достаточно большой перечень этиологических факторов, с высокой частотой УЭ диагностируется при относительно небольшом числе заболеваний. К числу последних относится саркоидоз, который по частоте ассоциаций с УЭ делит 1–2-е места со стрептококковой инфекцией.

Наблюдение 2

Пациентка Л., 25 лет. Поступила в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН в январе 2014 г. с жалобами на множественные резко болезненные узлы на верхних и нижних конечностях, полиартралгии, припухлость голеностопных и лучезапястных суставов, повышение температуры тела до 38,8°C, повышенную потливость.

Считает себя больной с 7 декабря 2013 г., когда впервые развился артрит голеностопных суставов, через 2 сут. появились 2 резко болезненных узла на задней поверхности левой голени. В течение нескольких дней сформировались множественные (10) резко болезненные гиперемированные узлы с захватом всей поверхности обеих голеней, температура тела повысилась до 38°C, увеличилась потливость. Осмотрена терапевтом по месту жительства – диагностирован вероятный реактивный артрит. Проведено лечение дексаметазоном 8 мг в/в с положительным эффектом (узлы регрессировали). 18 декабря 2013 г. – повторное развитие болезненных узлов на всех поверхностях обеих голеней, артрит голеностопных суставов, лихорадочный синдром. Диагноз прежний, проведено лечение дексаметазоном 12 мг/сут. в/в с быстрым, но непродолжительным эффектом (узлы и артрит голеностопных суставов уменьшились). В дальнейшем в течение 1 мес. – двукратный рецидив заболевания с развитием вышеуказанной симптоматики. Проведена терапия бетаметазоном 40 мг №1, нимесулидом 200 мг/сут. и локальная терапия – эффект кратковременный.

При осмотре состояние относительно удовлетворительное. Температура тела – 37,8°C. Множественные (30) резко болезненные (ВАШ



Рисунок 5. Пациентка Л. Диагноз: синдром Лефгрене (наблюдение авторов): а, б, в – до лечения; г, д, е – после курса терапии

боли 100 мм) гиперемированные узлы диаметром от 2 до 7 см на верхних и нижних конечностях (рис. 5 а, б, в). Артриты лучезапястных и голеностопных суставов. Контрактура левого локтевого сустава. Боль при пальпации и движении в мелких суставах кистей и стоп, лучезапястных, плечевых, локтевых, коленных и голеностопных суставах. Периферические лимфоузлы не увеличены. Органы и системы – без особенностей.

Лабораторные исследования: Hb – 105 г/л, лейкоциты – $12,6 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 5%, СОЭ – 54 мм/ч., СРБ – 121,0 (норма – 0–5,0) мг/л. Значения глюкозы, холестерина, трансаминаз, креатинина, ферритина, общего белка, IgE, РФ, антинуклеарного фактора, антител к ДНК, ANCA p/c, криоглобулинов, комплемента (С3/С4), АСЛО, α_1 -антитрипсина – в пределах нормы. Анализ мочи – без патологии. Проба Манту – 5 мм. На компьютерной томограмме (КТ) грудной клетки – увеличение внутригрудных лимфоузлов до 21 мм, признаки хронического бронхита (рис. 6). УЗИ внутренних органов, ЭхоКГ, УЗДГ вен нижних конечностей – патологии не выявлено.

УЗИ узла: в ПЖК определяется участок уплотнения с «глыбчатостью», отсутствие анэхогенных участков и васкуляризации (рис. 7).

Консультация пульмонолога: на основании данных анамнеза, клинико-лабораторной картины диагностирован саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов I стадии.

Таким образом, в результате проведенного комплексного обследования поставлен **диагноз**: синдром Лефгрена, саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов, стадия 1, активность 3; вторичная УЭ острого течения, стадия 2; полиартрит; лихорадочный синдром.

Учитывая высокую клинико-лабораторную активность заболевания, проведено лечение дексаметазоном в/в в суммарной дозе 70 мг в сочетании с циклофосфамидом 600 мг в/м с последующим пероральным приемом метилпреднизолона в дозе 8 мг/сут. и еженедельным введением циклофосфамида по 200 мг в/м в сочетании с НПВП и сосудистыми препаратами. На фоне проводимой терапии уменьши-

лись болезненность, интенсивность и диаметр уплотнений (рис. 5 г, д, е), нормализовалась температура тела, снизилась лабораторная активность процесса (СОЭ – 24 мм/ч, СРБ – 7,6 мг/л). Больная остается под наблюдением ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН.

Разнообразие заболеваний, которые имеют схожую с УЭ клиническую картину, обуславливает необходимость тщательной дифференциальной диагностики. Несвоевременное и некорректное проведение последней нередко приводит к хронизации течения фонового заболевания и задержке начала адекватной терапии.

Наблюдение 3

Пациентка К., 36 лет.

Обратилась в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН в январе 2014 г. с жалобами на ноющую боль и болезненное

уплотнение кожи левой голени. Считает себя больной с 2012 г., когда после острой респираторной вирусной инфекции возникло болезненное уплотнение на левой голени. Диагностирован тромбоз вен. Проведено лечение сосудистыми препаратами и физиопроцедурами с положительным эффектом. В апреле 2013 г. возникло болезненное уплотнение на медиальной поверхности левой голени. При обследовании лабораторные показатели воспалительной активности – в пределах нормы. При УЗДГ вен нижних конечностей обнаружены признаки недостаточности перфорантных вен средней трети голени, больше слева. В связи с прогрессированием заболевания и недостаточной эффективностью терапии пациентка направлена на консультацию в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН.

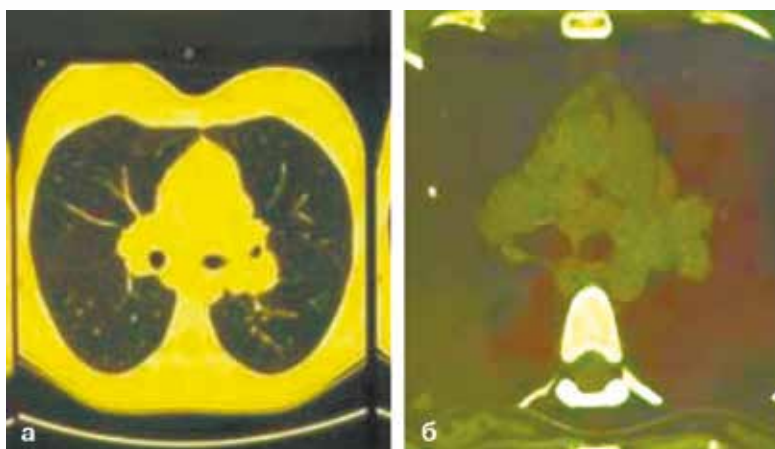


Рисунок 6. КТ органов грудной клетки пациентки Л. с синдромом Лефгрена

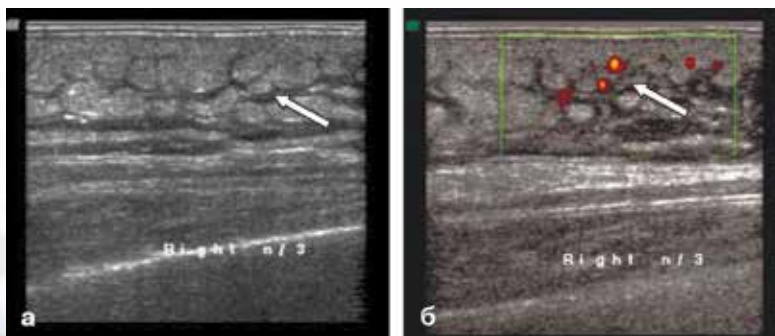


Рисунок 7. УЗИ узла больной Л. с синдромом Лефгрена: а – ПЖК с диффузным повышением эхогенности и изменением структуры по типу «дольчатости», окруженные анэхогенными ободками; б – васкуляризация ПЖК

При осмотре на медиальной поверхности нижней трети левой голени – диффузное «опоясывающее» овальное уплотнение размерами 4×8 см (рис. 8). Боль при пальпации уплотнения – 60 мм по ВАШ. Плотный отек голеней. Мышечная система – без патологии. Другие патологические изменения при физикальном обследовании не обнаружены.

Лабораторные исследования; значения Нб, лейкоцитов, СОЭ, ферритина, креатинина, трансаминаз, СРБ, РФ, антител к ДНК, анти-нуклеарных антител, антинейтрофильных цитоплазматических антител, АСЛО, криоглобулинов, С3с, С4с, IgG- и IgM- антител к кардиолипину, D-димера, α_1 -антитрипсина – в пределах нормы. Проба Манту – 3 мм. На КТ грудной клетки свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. УЗИ внутренних органов – слабо выраженные диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. Данные цветового дуплексного сканирования сосудов – проходимость вен нижних конечностей сохранена, недостаточность перфорантной вены в средней трети левой голени. УЗИ узла: имеется утолщение ПЖК, «глыбчатость» структуры с макроваскуляризацией (рис. 9 а, б).

Патоморфологическое исследование биоптата кожи и ПЖК: в дерме множество сосудов разного калибра с утолщением, склерозированными стенками. Коллагеновые волокна нижней трети дермы утолщенные, склерозированные, местами гиалинизированные (рис. 10).

Консультация хирурга-флеболога: варикозное расширение вен нижних конечностей без язв. Хроническая венозная недостаточность (ХВН), класс IV.

Диагноз: ЛПн хронического течения, липодерматосклероз (ЛДС). Варикозное расширение вен нижних конечностей без язв. ХВН, класс IV.

Учитывая низкую клинко-лабораторную активность заболевания, проведено лечение гидроксихлорохином 600 мг/сут., нимесулидом 200 мг/сут., диосмин + гесперидином 1 г/сут., этилметилгидроксипиридина сукцинатом

Рисунок 10. Гистологическая картина ЛДС (наблюдение авторов): а – лимфоцитарный инфильтрат дермы в области потовых желез, фиброз перидуктального пространства, окраска гематоксилином и эозином × 100; б – склероз гиподермы, лимфоциты на фоне склерозированной подкожной клетчатки, микрокиста клетчатки, окраска гематоксилином и эозином × 200; в – артериосклероз, диффузное лимфоцитарное воспаление нижней трети дермы, окраска гематоксилином и эозином × 100; г – склероз клетчатки, окраска пикрофуксином по ван Гизону × 100



Рисунок 8. ЛДС у пациентки К. (наблюдение авторов)

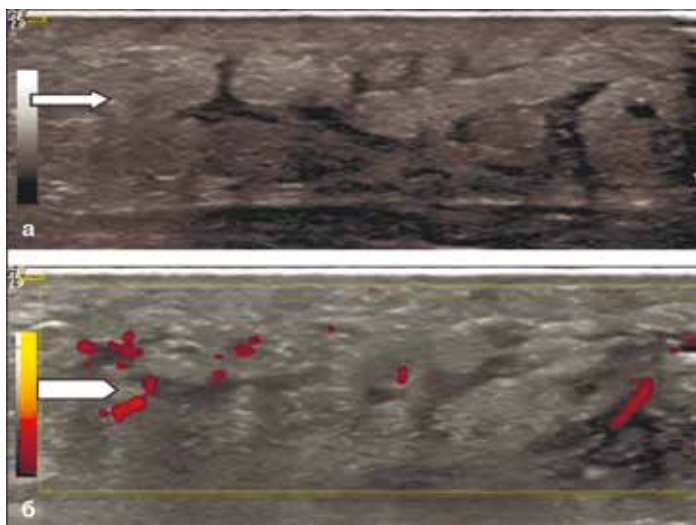
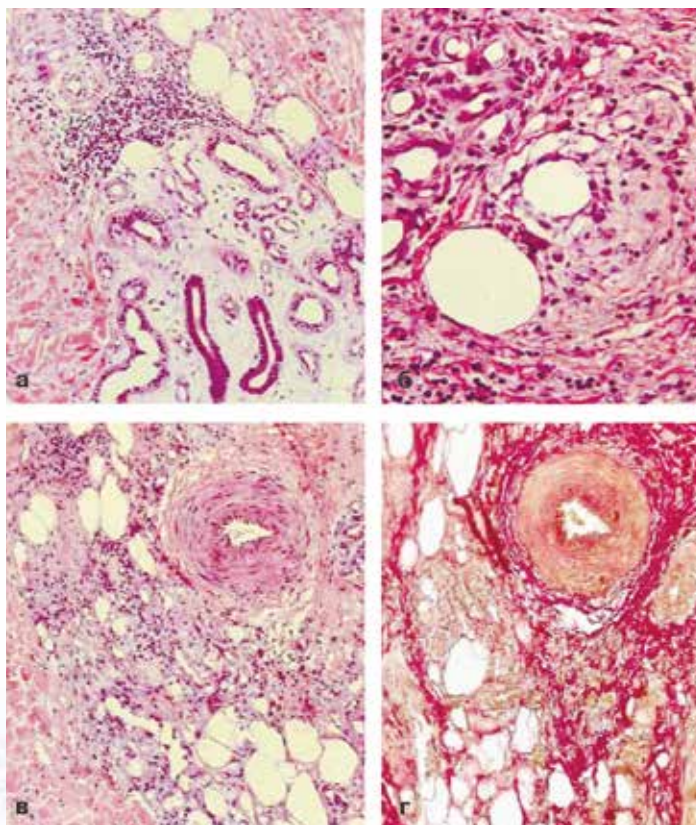


Рисунок 9. УЗИ кожи пациентки К. с ЛДС: а – признаки «глыбчатости» структуры ПЖК; б – макроваскуляризация ПЖК (наблюдение авторов)



750 мг/сут. с постепенным снижением дозы и отменой препаратов, мезотерапия пораженных областей ног, рекомендовано ношение компрессионного трикотажа 2 степени компрессии.

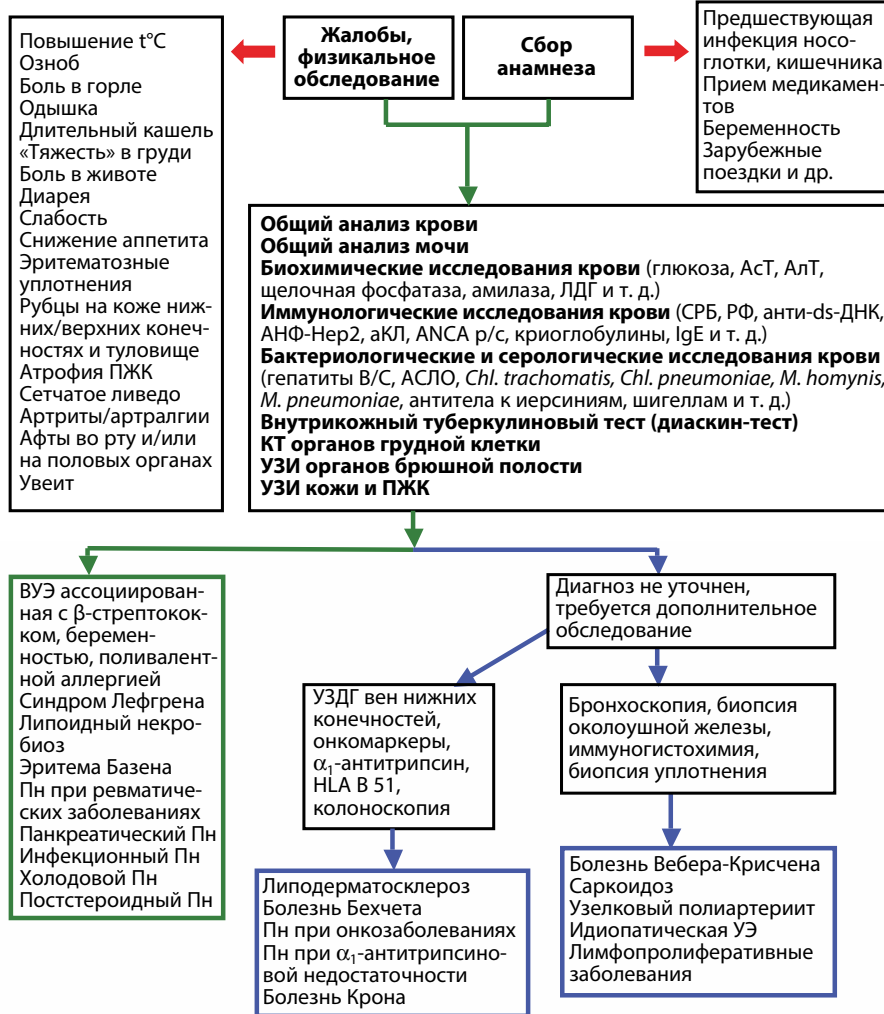
В результате проведенного лечения через 1 мес. отмечена положительная динамика: значительно уменьшились уплотнения в нижней трети обеих голени и признаки венозной недостаточности. Пациентка вернулась к обычному образу жизни и труду.

Обсуждение

В настоящей статье представлены 3 наиболее частых и типичных на сегодняшний день случая дифференциальной диагностики УЭ.

У первой пациентки имело место классическое течение УЭ, развившейся после перенесенной А-стрептококковой инфекции глотки, с преимущественной локализацией процесса на переднемедиальных поверхностях голени и полным быстрым обратным развитием в результате комплексной антибактериальной, противовоспалительной и сосудистой терапии. Необходимо подчеркнуть особую цветовую динамику поражений кожи при УЭ в зависимости от стадии процесса – от бледно-красной до желто-зеленой окраски (феномен «цветения синяка»). Такая динамика окраски довольно характерна для УЭ и позволяет диагностировать заболевание даже на поздней стадии. Узелки полностью исчезают через 3–6 нед. (возможно дольше) без атрофии или образования рубцов.

Суставной синдром в виде артралгий и/или артритов, которые развиваются одновременно с кожными изменениями или за 2–4 нед. до появления последних, встречается более чем у 50% больных УЭ. Наиболее часто по-



АСТ – аспаратаминотрансфераза; **АЛТ** – аланинаминотрансфераза;
ЛДГ – лактатдегидрогеназа

Рисунок 11. Диагностический алгоритм Пн

ражаются голеностопные, коленные и лучезапястные суставы. Нередко наблюдается утренняя скованность. Артрит(ы) разрешается(-ются) в течение нескольких недель, но артралгии и скованность могут сохраняться до 6 мес. Деформации и деструктивные изменения в суставах не развиваются. Клеточный состав синовиальной жидкости не изменен, РФ отсутствует [1, 5].

Несмотря на то, что УЭ нередко развивается после А-стрептококковой инфекции и протекает с суставным синдромом, сердечная патология в форме эндокардита или эндомиокардита у таких пациентов не выявляется. Не усугубляется тяжесть клапанной патологии и при возникновении УЭ у больных с ревматическими порока-

ми сердца. Таким образом, не отрицая вообще возможности развития данного синдрома у больных с достоверным ревматическим анамнезом, следует подчеркнуть, что УЭ не является отражением активности ревматического процесса и не характерна для острой ревматической лихорадки как таковой.

УЭ, развивающаяся в рамках саркоидоза, имеет ряд особенностей, многие из которых наблюдались у нашей второй больной, а именно:

- интенсивный отек нижних конечностей, часто предшествующий появлению УЭ;
- выраженность артралгий и периартикулярных изменений, преимущественно голеностопных, реже – коленных и лучезапястных суставов;

- обширная распространенность и множественность элементов УЭ, а также тенденция их к слиянию;
- преимущественная локализация УЭ на заднебоковых поверхностях голени, над коленными суставами, в области бедер и предплечий;
- крупные размеры элементов УЭ (>2 см в диаметре);
- нередко повышение антител к иерсиниям и А-полисахариду стрептококка при отсутствии клинических симптомов инфекций, вызываемых этими возбудителями;
- клинические признаки поражения бронхолегочной системы: одышка, кашель, боль в грудной клетке.

Сочетание УЭ с прикорневой лимфаденопатией, поражением суставов и лихорадочным синдромом составляет классическую тетраду симптомов, характерных для острого варианта течения саркоидоза, получившего название синдрома Лефгрена. Однако увеличение внутригрудных лимфоузлов у больных УЭ может также наблюдаться при туберкулезе, А-стрептококковой инфекции, инфекции, вызванной *Chlamydia pneumoniae*, лимфогранулематозе, кокцидиомикозе, гистоплазмозе и неходжкинской лимфоме.

Следует подчеркнуть, что УЭ, развившаяся в рамках синдрома Лефгрена, не содержит саркоидных гранул, поэтому биопсия ее элементов не информативна в плане верификации саркоидоза. В то же время высокую диагностическую значимость имеет гистологическое исследование одной из саркоидозных бляшек,

которые обычно локализуются симметрично на коже туловища, ягодиц, конечностей и лица. Они представляют собой безболезненные четко очерченные возвышающиеся участки уплотнения кожи багрово-синюшной окраски по периферии и атрофичные более бледные в центре. Саркоидозные бляшки – одно из системных проявлений хронического саркоидоза [6].

К заболеваниям, которые имеют схожую с УЭ клиническую картину и нередко имитируют ее, относится ЛДС, диагностированный у третьей пациентки. Это состояние представляет собой дегенеративно-дистрофические изменения ПЖК, принадлежит к группе преимущественно ЛПн, возникает чаще у женщин среднего возраста, страдающих ожирением и ХВН [1, 3, 7, 8]. Встречаемость отеочного синдрома и трофических нарушений (гиперпигментация, ЛДС, экзема) на фоне ХВН варьирует от 3 до 11% [8]. Их развитие, как правило, обусловлено неадекватным лечением или отсутствием такового, что нередко связано с поздним обращением пациента за медицинской помощью.

Для ЛДС характерно острое начало с развитием болезненных гиперемированных уплотнений на коже нижней трети голени, чаще в области медиальной лодыжки. При прогрессировании склероза и атрофии ПЖК и переходе процесса в хроническую стадию в очаге поражения наблюдаются гиперпигментация, индурация кожи вплоть до формирования деревянистой плотности с четкой демаркационной линией. Вследствие этого развивается характерная деформация нижней трети голени

по типу «бокала» (что наблюдалось у нашей пациентки). В дальнейшем при отсутствии лечения венозной патологии формируются трофические язвы.

Проведение УЗИ кожи и ПЖК представляется, несомненно, перспективным для верификации диагноза у таких больных. Наиболее важные преимущества данного метода – неинвазивность, безболезненность, возможность многократного применения для мониторинга течения болезни и оценки эффективности лечения, а также документирование всех особенностей с последующим сравнительным анализом.

В настоящее время нами предложен вариант диагностического алгоритма, предусматривающий несколько этапов обследования для больных Пн (рис. 11). Предварительные результаты показали, что эффективность разработанного алгоритма в диагностике Пн составила 93,4% [9], однако для дальнейшей оценки его чувствительности и специфичности необходимы дальнейшие исследования.

В заключение необходимо подчеркнуть, что Пн представляют собой мультидисциплинарную проблему и могут встретиться в практике клиницистов различных специальностей. Многообразие форм и вариантов течения Пн требует проведения тщательного опроса, всестороннего клинико-лабораторного и инструментального обследования больного с целью верификации диагноза и своевременного назначения адекватной терапии. ■

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

ТРОМБО АСС®

Ингибирует
тромбообразование



New!

Профилактика:

- ✓ инфаркта миокарда
- ✓ ишемического инсульта
- ✓ стенокардии
- ✓ сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете
- ✓ тромбозов после сосудистых операций

Международное непатентованное название
Кислота ацетилсалициловая

Способ применения и дозы

Таблетки Тромбо АСС, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, следует принимать внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Рекомендуемая доза при вышеперечисленных показаниях составляет 50-100 мг один раз в день. У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. Детям старше 16 лет из расчета 1 мг/кг массы тела.

Побочные действия

- реакции повышенной чувствительности
- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта
- воспаление желудочно-кишечного тракта, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки
- удлинение менструального цикла
- провокация приступов бронхиальной астмы

Противопоказания

- повышенная чувствительность к салициловой кислоте и ее производным
- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в стадии обострения
- кровотечения, нарушение свертываемости крови
- бронхиальная астма (в том числе аспириновая астма)
- нефролитиаз, тяжелая печеночная и почечная недостаточность
- детский возраст до 16 лет
- геморрагический диатез
- тяжелая сердечная недостаточность

Лекарственные взаимодействия

Ацетилсалициловая кислота усиливает

- терапевтическое действие антикоагулянтов
- риск желудочно-кишечных кровотечений при одновременном применении с кортикостероидами или алкоголем
- концентрацию дигоксина, лития и барбитуратов в плазме
- действие нестероидных противовоспалительных препаратов

Ацетилсалициловая кислота подавляет действие

- антагонистов альдостерона
- петлевых диуретиков
- противополодагрических и гипоурекемических препаратов

При необходимости комплексного применения Тромбо АСС и вышеперечисленных препаратов, интервал между ними должен составлять не менее 1-3 часов.

Особые указания

Тромбо АСС следует назначать с осторожностью в следующих случаях:

- повышенная чувствительность на применение НПВС
- эрозивно-язвенные и воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта вне обострения

С учетом этого в первом и во втором триместрах беременности препарат можно применять только после проведения врачом тщательной оценки соотношения риск/польза.

Условия отпуска

Без рецепта

Производитель

«G.L. Pharma GmbH», Industriestraße 1, A-8502 Lannach, Австрия

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Валеант», Россия

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

Представительство ООО «Валеант» в РК
Казахстан, 050059, г. Алматы, проспект Аль-Фараби,
д. 17, Блок 4Б, помещение 4-4Б-11
Телефон 3 111 516 Факс 3 111 517
Электронная почта Office.KZ@valeant.com

Перед использованием внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

Регистрационные удостоверения
РК-ЛС-5-№020385, 020386 от 03.03.2014 г.
РК-ЛС-5-№019017 от 21.06.2012 г.

Разрешение на рекламу №КЗ48VBV00000482 от 22.09.2014г.

Обзор применения глюкозамина при остеоартрозе коленного сустава: почему патентованный кристаллический глюкозамина сульфат должен быть дифференцирован от других глюкозаминов с целью максимизации клинического результата

Е.Дж. Кухарц¹, В. Коваленко², С. Сзанто³, О. Брюйер⁴, С. Купер^{5,6}, Ж.-И. Реджинстер⁴

¹ Отдел внутренней медицины и ревматологии Медицинского университета Силезии, г. Катовице, Польша

² Отдел некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев, Украина

³ Институт внутренней медицины, факультет ревматологии Университета Дебрецена, г. Дебрецен, Венгрия

⁴ Департамент общественного здравоохранения, эпидемиологии и экономики здравоохранения, Университет Льежа, г. Льеж, Бельгия

⁵ Эпидемиологическое подразделение жизненного цикла MRC Университета Саутгемптона, г. Саутгемптон, Великобритания

⁶ Отдел биомедицинских исследований опорно-двигательного аппарата NIHR Оксфордского университета, г. Оксфорд, Великобритания

Алгоритм лечения остеоартроза (ОА) коленного сустава, разработанный Европейским обществом по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO), рекомендует симптоматические медленнодействующие препараты для лечения ОА (symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis – SYSADOA) в качестве первой линии для средне- и долгосрочной терапии при ОА из-за их способности контролировать боль, улучшать функцию и замедлять развитие структурных изменений суставов. Среди SYSADOA глюкозамин, вероятно, является наиболее широко применяющимся средством. В настоящем обзоре, посвященном использованию глюкозамина при ОА коленного сустава, мы исследовали, являются ли доказательства эффективности патентованного кристаллического глюкозамина сульфата (patented crystalline glucosamine sulfate – pCGS) («Rottapharm»/«MEDA») более убедительными, чем других форм глюкозамина. Только pCGS, назначаемый 1 раз в сутки в дозе 1500 мг, обладает высокой биодоступностью и фармакологическим эффектом. При приеме pCGS его уровень в плазме крови достигает примерно 10 мкМ, который необходим для ингибирования интерлейкин-1-индуцированной экспрессии генов, задействованных в патофизиологии процесса воспаления суставов и разрушения ткани. При этом при применении глюкозамина хлорида достигаются лишь субтерапевтические уровни действующего вещества в зоне воспаления. Как видно из тщательно изученной доказательной базы, только глюкозамин в форме pCGS надежно обеспечивает более высокую эффективность в отношении купирования боли по сравнению с парацетамолом, а также эффект, эквивалентный достигаемому при применении нестероидных противовоспалительных препаратов. Для сравнения, в ходе рандомизированных контролируемых исследований неоднократно показано, что эффект в отношении купирования боли для некристаллических препаратов глюкозамина сульфата и глюкозамина хлорида равен нулю. Кроме того, существуют доказательства того, что длительное применение pCGS модифицирует течение заболевания с уменьшением потребности в проведении хирургического вмешательства с целью полной замены сустава в течение по крайней мере 5 лет после прекращения лечения. Следовательно, препарат pCGS («Rottapharm»/«MEDA») является логичным выбором, который позволяет обеспечить контроль боли в среднесрочной перспективе и длительное воздействие на прогрессирование заболевания.



Ключевые слова: глюкозамин, остеоартроз, симптоматические медленнодействующие препараты для лечения остеоартроза.

E.J. Kucharz, V. Kovalenko, S. Szanto, O. Bruyere, C. Cooper, J.-Y. Reginster

A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes

Summary

The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) treatment algorithm for knee osteoarthritis (OA) recommends symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOAs) first line for the medium to long-term management of OA, due to their ability to control pain, improve function, and delay joint structural changes. Among SYSADOAs, glucosamine is probably the most widely used intervention. In the present review of glucosamine for knee OA, we have investigated whether the evidence is greater for the patented crystalline glucosamine sulfate (pCGS) preparation («Rottapharm»/«Meda») than for other glucosamine formulations. Only pCGS is given as a highly bioavailable once-daily dose (1500 mg) with a proven pharmacological effect. pCGS consistently reaches the plasma levels of around 10 μM required to inhibit interleukin-1 induced expression of genes involved in the pathophysiology of joint inflammation and tissue destruction, compared with sub-therapeutic levels achieved with glucosamine hydrochloride. It is evident from careful consideration of the evidence base, that only the pCGS formulation of glucosamine reliably provides an effect size on pain that is higher than that of paracetamol and equivalent to that provided by non-steroidal anti-inflammatory drugs. In comparison, the effect size on pain of non-crystalline glucosamine sulfate preparations and glucosamine hydrochloride from randomized controlled trials is repeatedly demonstrated to be zero. In addition, there is evidence that chronic administration of pCGS has disease-modifying effects, with a reduction in the need for total joint replacement surgery lasting for at least 5 years after treatment cessation. Consequently, the pCGS preparation («Rottapharm»/«Meda») is the logical choice, with demonstrated medium-term control of pain and lasting impact on disease progression.

Keywords: glucosamine, osteoarthritis, symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis.

Введение

Традиционно медикаментозная терапия при остеоартрозе (ОА) фокусировалась на методах лечения, которые могут уменьшить выраженность или помочь контролировать симптомы либо по крайней мере обеспечить обезболивание. В последнее время применение симптоматических медленнодействующих препаратов для лечения пациентов с ОА (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSADOA), в частности рецептурного глюкозамина сульфата (glucosamine sulfate – GS) и хондроитин сульфата (chondroitin sulfate – CS), предложено в качестве первой линии медикаментозной терапии больных прогрессирующим ОА для контроля симптомов в средне- и долгосрочной перспективе [1]. SYSADOA демонстрируют эффективность в качестве симптоматического лечения, а также обладают потенциалом в обеспечении болезнью-модифицирующего эффекта. Об этом свидетельствуют результаты исследований, в ходе которых выявлено снижение экспрессии некоторых медиаторов воспаления и дегенерации, что в свою очередь оказывало влияние на выраженность боли и других симптомов, а

также способствовало более медленной дегенерации хряща, таким образом предотвращая прогрессирование заболевания [2]. Клиническое влияние этого молекулярного механизма проявлялось как в уменьшении выраженности боли и повышении функции, так и в результатах радиологического измерения восстановления сужения суставной щели (joint space narrowing – JSN) [3, 4].

Несмотря на то что в настоящее время существует несколько международных руководств по управлению ОА на основе данных доказательной медицины, недостатком согласованности подходов к применению различных методов лечения [5–9]. Ключевым источником разногласий в отношении применения SYSADOA основывается на том факте, что регуляторный статус и, соответственно, наличие и маркировка этих препаратов существенно различаются в отдельных странах и регионах мира [10]. В частности, глюкозамин доступен как рецептурный патентованный кристаллический GS (patented crystalline glucosamine sulfate – pCGS) («Rottapharm»/«Meda») с соответствующими требованиями к его качеству [11], а также в

виде генерических лекарственных средств, безрецептурных препаратов GS и диетических добавок, содержащих в основном соль глюкозамина гидрохлорида (GH). Генерические препараты глюкозамина, безрецептурные лекарственные средства и диетические добавки существенно отличаются от pCGS своей молекулярной структурой, фармацевтической формой и схемами дозирования. Только pCGS обладает высокой биодоступностью, применяется 1 раз в сутки в дозе 1500 мг и характеризуется проверенным фармакологическим эффектом [12].

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO) [13, 14] недавно разработало алгоритм рекомендаций по лечению, который призван помочь лечащему врачу в приоритизации методов вмешательства при терапии больных ОА коленного сустава, на основании имеющихся доказательств, применяемых в Европе и на международном уровне [1]. Рабочая группа ESCEO признала наличие различий в эффективности продемон-

стрированных форм глюкозамина в ходе клинических исследований и рекомендует: «Среди SYSADOA, рецептурный [кристаллический] GS отличать от других препаратов глюкозамина» [1]. В этом обзоре применения глюкозамина в лечении ОА мы исследуем причины, лежащие в основе упомянутого отличия между формами глюкозамина путем изучения доказательной базы.

Механизм действия

Глюкозамин является естественным строительным блоком для сложных длинноцепочечных гликозаминогликанов, которые связываются с белком в молекулах протеогликанов (агрекан), являясь структурной частью хрящевого матрикса. При введении экзогенный глюкозамин оказывает специфическое фармакологическое действие при ОА в отношении хряща и хондроцитов [15, 16]. Глюкозамин влияет на экспрессию генов хряща при ОА, а антикатаболическая активность глюкозамина ответственна за его терапевтический эффект [17]. Показано, что глюкозамин *in vitro* снижает продукцию простагландина E2 (PGE2) и ингибирует активацию сигнального пути, опосредованного ядерным фактором каппа В (NF-κB), ингибируя таким образом внутриклеточный цитокиновый сигнальный каскад в хондроцитах и синовиальных клетках (рис. 1) [2, 16–19]. При ОА глюкозамин индуцирует эффекты, противоположные провоспалительному и суставдегенерирующему эффектам, вызываемым интерлейкином (IL)-1 [16]. IL-1β является мощным провоспалительным цитокином, продуцируемым в больших количествах в суставе при ОА, где он запускает экспрессию воспалительных факторов, таких как циклооксигеназа (ЦОГ)-2, индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS), IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF)-α. IL-1β индуцирует клетки продуцировать больше IL-1 так же, как и факторы деградации матрикса, такие как матриксные металлопротеиназы (MMP) и про-

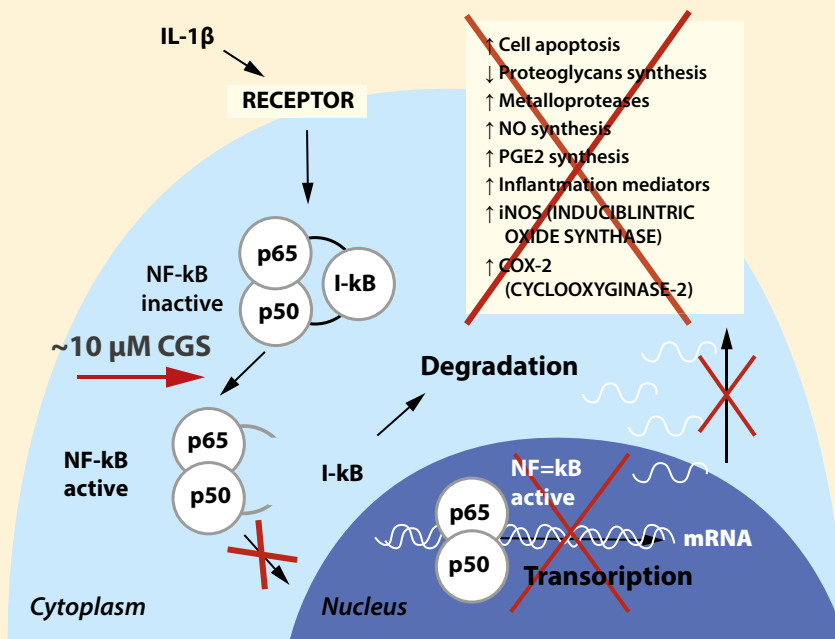


Рисунок 1. Механизм действия pCGS («Rottapharm»/«Meda»): ингибирование IL-1-стимулированного сигнального пути и экспрессии генов. На рис. 1 и 4: CGS – кристаллический GS.

Адаптировано из: Chiusaroli R. et al., 2011 [2], Largo R. et al., 2003 [18], Gouze J.N. et al., 2002 [19].

теазы семейства дизинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновым мотивом типа 1 (disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member TSs, ADAM-TSs). Большинство генов, кодирующих упомянутые белки, находятся под транскрипционным контролем NF-κB. Глюкозамин в клинически значимых концентрациях снижает экспрессию генов ЦОГ-2, iNOS и синтазы-1 микросомального простагландина E (microsomal prostaglandin E synthase-1 – mPGEs1) и синтез PGE2 под действием IL-1, что позволяет предполагать, что глюкозамин может контролировать каскад, запускаемый воспалительными стимулами [20].

Упомянутые эффекты могут быть продемонстрированы *in vitro* с большинством солей глюкозамина или его форм, pCGS является единственной формой глюкозамина, для которой такие эффекты могут быть подтверждены для концентраций, в действительности достигнутых в биологических жидкостях после введения в терапевтических дозах в организм человека. Однако неизвестно, имеют ли упомянутые

эффекты глюкозамина, отмечающиеся *in vitro*, значение для его терапевтического действия в рамках клинических исследований. pCGS ингибирует IL-1-стимулированную экспрессию генов – медиаторов дегенерации сустава в клетках хондроцитов человека в концентрациях 10 мкМ. Такая же концентрация определяется в плазме крови или синовиальной жидкости пациентов с ОА коленного сустава после приема pCGS в терапевтической дозе 1500 мг 1 раз в сутки [2].

Показан дозозависимый эффект pCGS на IL-1-индуцированную экспрессию генов – факторов дегенерации матрикса MMP-3 (стромелизин-1) и ADAM-TS5 (агреканаза 2) (рис. 2) [2]. Долгосрочное пероральное введение GS уменьшает разрушение хряща и повышает уровень мРНК MMP-3 на моделях *in vitro* [21]. Более того, исследования на модели экспланта, взятого у человека с ОА, показывают, что GS является более сильным ингибитором экспрессии генов, чем GH, когда их оба вводят в дозах от 5 мМ [22].

Различия между GS- и GH-формами могут быть важны как на

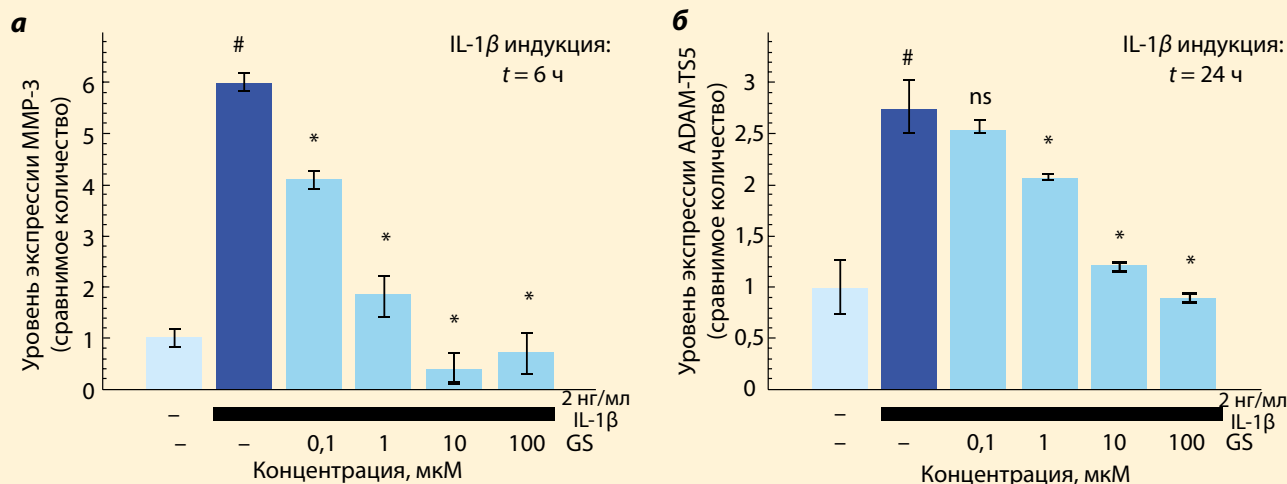


Рисунок 2. Дозозависимый эффект pCGS («Rottapharm»/«Meda») на IL-1-индуцированную экспрессию генов – медиаторов дегенерации сустава MMP-3 (стромелизин-1) (а) и ADAM-TS5 (агреканаза 2) (б) в хондроцитах человека является оптимизированным в клинически значимых концентрациях (~10 мкМ)

* $p < 0,001$ по сравнению с необработанными клетками; * $p < 0,001$ по сравнению с только IL-1 β ; ns – нет статистической разницы по сравнению с только IL-1 β .

Воспроизведено из: Chiusaroli R. et al., 2011 [2] с разрешения, предоставленного в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution.

фармакокинетическом, так и фармакологическом уровне и могут помочь объяснить отличающиеся результаты, отмеченные в клинических исследованиях с различными солями глюкозамина и его форм. Концентрации сульфата возрастают после введения GS, что может восполнить дефицит в неорганической сере, вызванный низким уровнем потребления белков, необходимых для синтеза протеогликанов, которые имеют большое значение для метаболизма хондроцитов [23, 24]. GS является эффективным относительно животных моделей хирургически индуцированного ОА [25] и приводит к улучшению в отношении гистологических изменений при ОА с уменьшением выраженности синовита на 60% по сравнению с контрольной группой [26]. Однако хирургически индуцированный экспериментальный ОА не может отражать все аспекты спонтанного идиопатического ОА в организме человека. При постоянном приеме у STR/ort мышей, у которых с возрастом развивается спонтанный ОА, при котором весь сустав претерпевает дегенеративные изменения, аналогичные описанным при ОА у человека [27], pCGS уменьшает повреждение тка-

ней, снижает степень поражения и улучшает показатели гистоморфометрии в эксперименте на этой животной модели [2].

Фармакокинетика

Фармакокинетические исследования демонстрируют, что прием pCGS в дозе 1500 мг 1 раз в сутки позволяет достичь устойчивой средней концентрации в плазме крови примерно 9 мкМ глюкозамина у здоровых добровольцев [28], то есть для которых на уровне 10 мкМ была показана эффективность в ингибировании IL-1-индуцированной экспрессии генов, в то время как введение GH (500 мг 3 раза в сутки) позволяло достичь устойчивого уровня только 1,2 мкМ [29]. Пиковые концентрации глюкозамина в плазме крови после однократного приема GH (1500 мг) составляют примерно столько же, сколько после приема pCGS в той же дозе (1500 мг), в то время как обычно используемое на практике дозирование GH 500 мг 3 раза в сутки дополнительно снижает пиковые уровни на 50% даже в стационарном состоянии (табл. 1) [29]. В перекрестном исследовании показано, что переход с pCGS на GH приводит к снижению на 50%

пиковой концентрации в плазме крови и сокращению на 75% общей биодоступности [12], что можно объяснить различиями в режиме дозирования и фармацевтической форме. Следует отметить, что низкая биодоступность, продемонстрированная для GH, может некоторым образом объяснить низкие результаты, полученные с помощью этой формы в исследовании Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT), проведенном при поддержке NIH, в котором не удалось выявить эффективность GH в сравнении с плацебо [30]. Важно, что у пациентов с ОА после однократного приема pCGS (1500 мг) пиковые концентрации глюкозамина составили 7,17 мкМ (диапазон от 3,35 до 22,7 мкМ) в плазме крови и 4,34 мкМ (диапазон 3,22 до 18,1 мкМ) – в синовиальной жидкости [28, 31].

Как выявлено, отсутствие соответствующей стабилизации GS влияет на доступность активного вещества. Более того, качество препаратов глюкозамина, не производимых «Rottapharm»/«Meda», может быть неоптимальным [32]. Исследование 14 диетических добавок и безрецептурных препаратов глюкозамина показало, что только

1 содержала заявленное количество активного вещества, в то время как другие содержали различные количества в диапазоне от 59 до 138% от указанной на упаковке дозы [32]. Таким образом, только форма pCGS остается стабильной и надежно обеспечивает достаточную концентрацию в плазме крови глюкозамина на уровне, определенном как фармакологически эффективный в снижении IL-1-индуцированной экспрессии ферментов, принимающих участие в деградации хряща в культуре клеток хондроцитов человека [2].

Эффективность

Современное лечение пациентов с ОА основано на контроле первичной боли и потери функции. Множество исследований различного качества были проведены, чтобы определить влияние глюкозамина на боль. В Кокрановском обзоре 25 рандомизированных контролируемых исследований всех форм глюкозамина у 4963 пациентов с ОА, ограниченном исследованиями с адекватным сокрытием информации, не удалось показать преимуществ применения глюкозамина в отношении купирования боли [33]. Однако, когда исследования с применением формы pCGS компании «Rottapharm»/«Meda» были проанализированы отдельно, pCGS продемонстрировал лучшие результаты в отношении купирования боли (стандартное среднее отклонение – standardized mean difference [SMD] –1,11; 95% доверительный интервал [ДИ] –1,66... –0,57) и функции (индекс Лекена (Lequesne) SMD –0,47; 95% ДИ –0,82... –0,12) по

сравнению с плацебо. С другой стороны, в ходе анализа тех исследований, в которых применяли формы глюкозамина других производителей, кроме компании «Rottapharm», не был показан статистически достоверный эффект в отношении боли или функции [33].

Возможным объяснением отличий в эффективности, выявленных между различными формами глюкозамина, могут быть плохое качество некоторых исследований, включенных в мета-анализы, и потенциальный риск необъективности, которые могли исказить результаты. Кокрановский обзор показал превосходство формы pCGS производства «Rottapharm»/«Meda» в отношении купирования боли при ОА, но с высокой гетерогенностью между исследованиями ($I^2=92%$) [33]. Одним из решений в этом случае является фокусирование только на высококачественных исследованиях эффективности применения глюкозамина. Анализ подгрупп 3 основных исследований в Кокрановском обзоре показал, что pCGS статистически достоверно превосходит плацебо в аспекте купирования боли по шкале Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) (SMD –0,17; 95% ДИ –0,32... –0,01; $p=0,037$) с нулевой гетерогенностью между исследованиями [33].

P. Eriksen и коллеги провели стратифицированный мета-анализ с целью рассмотреть потенциальный риск необъективности, связанной с неудовлетворительной обработкой данных, то есть во время рандомизации, сокры-

тия порядка распределения и статистического анализа [34]. Они выявили, что только 8 исследований соответствуют стандарту для «низкого риска необъективности». Этот анализ подтвердил, что 5 исследований, в которых изучали бренды, не принадлежащие «Rottapharm»/«Meda», даже с «низким риском необъективности» показали статистически недостоверный эффект в отношении снижения выраженности боли (0,02; 95% ДИ от –0,08...0,12). В противоположность этому анализ 3 исследований с «низким риском необъективности», в которых изучался pCGS компании «Rottapharm»/«Meda», подтвердил уменьшение выраженности боли с размером эффекта (effect size) 0,27 (95% ДИ –0,43... –0,12) [3, 4, 34, 35]. Этот недавний вывод находится в полном согласии с более ранним анализом тех же 3 исследований pCGS, оцененный как самый высококачественный по показателю шкалы качества Ядада (Jadad quality score) для клинических исследований [36, 37]. Некоторые другие факторы могут объяснить разницу в эффективности, наблюдаемой между качеством клинических исследований форм глюкозамина. Превосходство pCGS может быть объяснено уникальной стабилизированной формой глюкозамина, режимом дозирования 1500 мг 1 раз в сутки и высокой биодоступностью, что позволяет достигать более высокой концентрации глюкозамина в плазме крови по сравнению с другими формами [12].

Влияние применения pCGS на другие симптомы продемонстриро-

Таблица 1. Фармакокинетические параметры pCGS («Rottapharm»/«Meda») в дозе 1500 мг 1 раз в сутки и GH в дозе 1500 мг ежедневно или 500 мг 3 раза в сутки (адаптировано из: Persiani S. et al., 2005 [28] и Jackson C.G. et al., 2010 [29])

Показатель	pCGS 1500 мг 1 раз в сутки	GH 1500 мг 1 раз в сутки	GH 500 мг 3 раза в сутки
	устойчивое состояние	одна доза	устойчивое состояние
C_{max} (среднее):			
нг/мл	1602±425	492±161	211±93
мкМ	8,9±2,4	2,7±0,9	1,2±0,5
$T_{1/2}$, ч	15	2,51±1,84	3,94±2,41



Результат	Эффект (95% ДИ [†])
Шкала WOMAC	
Общее	0,33 (0,17–0,49)
Боль	0,27 (0,12–0,43)
Функция	0,33 (0,17–0,48)
Индекс Лекена [‡]	0,38 (0,19–0,57)
Тест на гетерогенность, I ² =0,00	

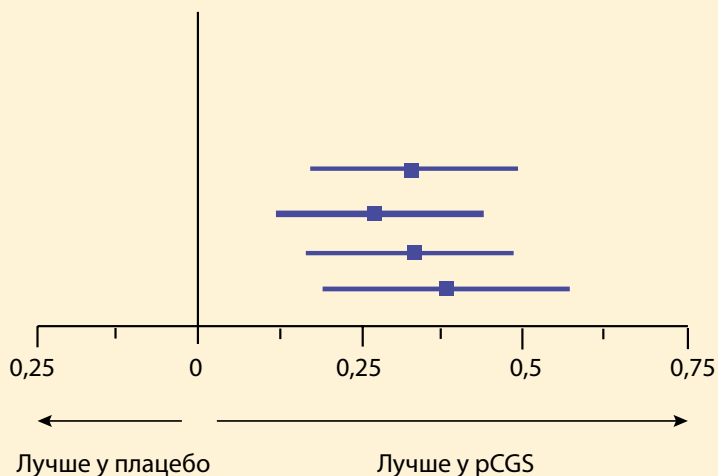


Рисунок 3. Результаты воздействия на симптомы при применении формы pCGS («Rottapharm»/«Meda») при ОА коленного сустава: обобщенный эффект по результатам 3 основных исследований

[†] Вычисление и 95% ДИ фиксированной модели методом мета-анализа с использованием обобщенного стандартного отклонения в каждом исследовании/результате [3, 4, 35]: данные в таблице были изображены как диаграмма на панели справа. [‡] Не оценены в 1 исследовании [3].

Адаптировано из: Reginster J.Y., 2007 [36].

Таблица 2. Сужение суставной щели при ОА коленного сустава при применении pCGS («Rottapharm»/«Meda») в течение 3 лет лечения (адаптировано из: Reginster J.Y. et al., 2001 [3] и Pavelka K. et al., 2002 [4])

Reginster J.Y. et al., 2001 [3]	Плацебо (n=106)	pCGS (n=106)	Разница	Значение p
Размер межсуставной щели при включении, мм (среднее ±SD)	3,95±1,24	3,82±1,32	–	–
Размер межсуставной щели через 3 года, мм (среднее и 95% ДИ)	–0,40 (–0,56... –0,24)	–0,07 (–0,22... 0,07)	0,33 (0,12–0,54)	0,003
Pavelka K. et al., 2002 [4]	Плацебо (n=101)	pCGS (n=101)	Разница	Значение p
Размер межсуставной щели при включении, мм (среднее ±SD)	3,63±1,57	3,89±1,48	–	–
Размер межсуставной щели через 3 года, мм (среднее и 95% ДИ)	–0,19 (–0,29... –0,09)	+0,04 (–0,06... 0,14)	0,23 (0,09–0,37)	0,001

SD – стандартное отклонение.

вано в дальнейшем анализе результатов 3 основных исследований со статистически достоверным эффектом по шкале WOMAC в целом, относительно боли и функции в частности, а также индекса Лекена, с полным отсутствием неоднородности (рис. 3) [36].

Эффект при применении pCGS в отношении уменьшения выраженности боли можно рассматривать как умеренный при 0,27. Тем не менее следует отметить, что pCGS имеет больший эффект в отношении уменьшения боли, чем парацетамол (с размером эффекта 0,14; 95% ДИ 0,05–0,22) [38], который по-прежнему может быть использован в качестве первой линии

спасательной анальгезии при ОА [1]. Кроме того, эффект при приеме pCGS на выраженность боли при применении в течение от 6 мес. до 3 лет эквивалентен таковому при применении пероральных неселективных или ЦОГ-2-селективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), который составляет 0,29 (95% ДИ 0,22–0,35) для более коротких курсов лечения [39], рекомендуемых в качестве второго шага при назначении лечения у пациентов с ОА, постоянно испытывающих симптомы заболевания [1]. Было бы желательным иметь в своем распоряжении методы лечения ОА, обеспечивающие более чем умеренный эффект.

Тем не менее некоторые меры могут действительно обеспечить такую надежную и последовательную эффективность.

Безопасность

Для всех видов лечения соотношение риска и пользы должно быть рассмотрено до назначения. Системные НПВП рекомендуются для периодического или циклического применения из-за опасений по поводу их возможных побочных эффектов в отношении желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [1]. Существуют также накопившиеся данные о повышенном риске желудочно-кишечных побочных

эффектов при применении парацетамола с повышением уровня печеночных ферментов [38]. С другой стороны, pCGS можно применять безопасно в долгосрочной перспективе с частотой нежелательных явлений, сопоставимой с плацебо [3, 4, 33, 35].

Болезнь-модифицирующие эффекты

Доказательства того, что длительное введение pCGS в течение 3 лет приводит к задержке развития изменений структуры сустава, представлены в двух исследованиях, что предполагает потенциальную пользу от применения pCGS не только в отношении контроля симптомов, когда его назначают в начале алгоритма лечения. Измерение ширины межсуставного пространства (joint space width – JSW) в начале исследования и после 3 лет лечения в 2 исследованиях применения pCGS по сравнению с плацебо демонстрирует уменьшение сужения суставной щели (JSN) при приеме pCGS. В одном исследовании показана статистически достоверная разница по показателю JSN – 0,33 мм (95% ДИ 0,12–0,54) при приеме pCGS по сравнению с плацебо через 3 года приема (p=0,003) [3]. Во втором исследовании продемонстрировано, что лечение pCGS в течение 3 лет позволяет полностью предотвратить сужение межсуставной щели (JSN +0,04 мм; 95% ДИ –0,06...0,14; p=0,001) (табл. 2) [4]. Следует отметить, что в этих исследованиях использовали радиологическую технику, которая сегодня больше не рассматривается как ультрасовременная (хотя такой она была в то время, когда проводились эти исследования). Тем не менее после специального анализа этих результатов показано, что не было никакой необъективности, связанной с положением пациента или радиологического угла обзора, таким образом подтверждая обоснованность этих результатов [40].

Отсутствие прогрессии JSN (определяется при пороге 0,5 мм

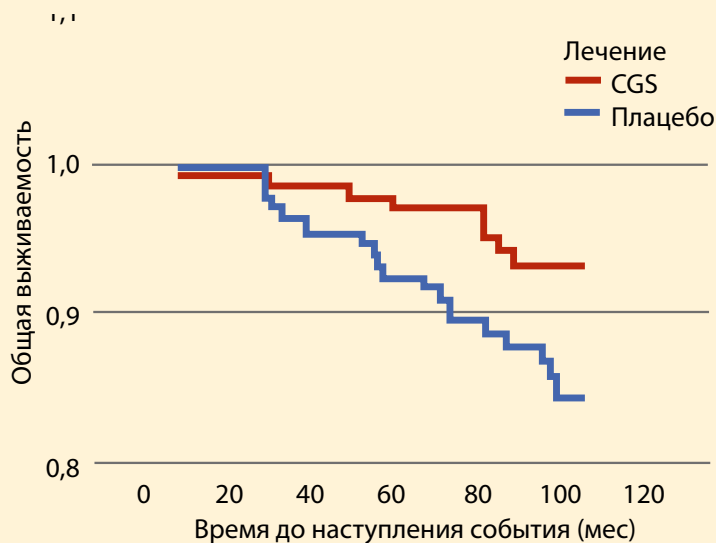


Рисунок 4. Влияние приема pCGS («Rottapharm»/«Meda») на общую частоту операции по полной замене сустава в период до 5 лет после лечения

Воспроизведено из: Bruyere O. et al., 2008 [42] с разрешения.

[>0,3–0,7 мм]) показало прогностическое значение >90% относительно отсутствия необходимости в проведении хирургической замены сустава [41]. В обоих исследованиях у меньшего количества пациентов, применявших pCGS, отмечали пороговое тяжелое JSN (>0,5 мм) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо: 15% против 30% (p=0,013) [3] и 5% против 14% (p=0,05) [4]. При длительном наблюдении за пациентами с ОА коленного сустава, которые принимали участие в двух 3-летних исследованиях применения pCGS и получали лечение в течение по крайней мере 12 мес., продемонстрировано, что согласно результатам ретроспективного анализа, полное эндопротезирование проводили в 2 раза чаще у пациентов из группы плацебо (14,5%) за 5 лет наблюдения по сравнению с теми пациентами, которые ранее применяли pCGS (6,3%; p=0,024), что демонстрирует снижение риска проведения полного эндопротезирования при приеме pCGS на 57% (относительный риск 0,43; 95% ДИ 0,20–0,92) [42]. Лечение pCGS статистически достоверно отсрочивает необходимость проведения операции полного эндопротезирования (p=0,026) (рис. 4) [42].

Фармакоэкономика

Оценка экономической эффективности лечения и влияния на бюджет здравоохранения приобретает все большее значение. Экономическая оценка позволяет проводить сравнение различных стратегий с точки зрения затрат (затраты на вмешательство и расходы, связанные с заболеванием) и последствий, например, количества качественных лет жизни, которые получил пациент в результате лечения (quality-adjusted life years – QALYs). Показано, что лечение pCGS в течение 6 мес. является экономически эффективной терапией по сравнению с парацетамолом и плацебо при лечении ОА коленного сустава по показателю коэффициента эффективности дополнительных затрат (incremental cost-effectiveness ratio – ICER) [35, 43]. Кроме того, системный обзор и экономическая оценка определили, что добавочная стоимость из расчета на QALY при добавлении GS к текущему лечению в течение всей жизни пациента составляет около 21 335 фунтов стерлингов [44]. Анализ чувствительности позволил определить, что экономическая эффективность терапии с применением GS частично зависит от прироста качества жизни, изме-



нения вероятности полного эндопротезирования коленного сустава и ставки дисконтирования.

Продолжительная терапия с применением pCGS способствует сокращению приема других сопутствующих лекарственных средств, применяющихся при ОА, а также уменьшению количества консультаций у специалистов здравоохранения и обследований, что отмечено при длительном наблюдении за пациентами с ОА [42]. Подгруппа пациентов, которые ранее принимали участие в рандомизированном исследовании, продолжили дальнейшее наблюдение в клинике, в ходе которого была рассчитана общая средняя стоимость ОА-связанных ресурсов в год, которая была примерно в 2 раза ниже для тех пациентов, которые получали pCGS, по сравнению с получавшими плацебо (292 евро по сравнению с 605 евро; $p=0,024$) (табл. 3). Общая стоимость препаратов для лечения ОА, принятых в группе плацебо (включая анальгетики и НПВП), была почти вдвое выше, чем в группе, получавшей pCGS (204 евро для группы плацебо по сравнению с 108 евро для группы pCGS). Кроме того, количество визитов к специалистам, врачам общей практики и парамедикам, а также количество обследований (рентгенограммы, гастроскопии и не связанные с ОА обследования) было больше в груп-

пе плацебо по сравнению с пациентами, получавшими pCGS [42].

Дальнейшие доказательства снижения потребности в обезболивании при непрерывном приеме pCGS получены в ходе недавнего исследования, которое является репрезентативным для всех пациентов с ОА в повседневной жизни. Исследование Pharmaco-Epidemiology of Gon-ArthroSis (PEGASus) проведено французскими органами здравоохранения в сотрудничестве с группой французских ревматологов и эпидемиологов; основная цель исследования состояла в том, чтобы оценить влияние SYSADOA на применение НПВП [45]. В исследовании PEGASus принимали участие взрослые пациенты с ОА коленного и/или тазобедренного сустава, обратившиеся за консультацией к ревматологу или врачу общей практики по поводу обострения симптоматики заболевания. Они получали лечение SYSADOA в соответствии с выбором врача или пациента. В период до 24 мес. наблюдения разрешено переключение, продолжение или прекращение лечения с помощью SYSADOA. Среди всех SYSADOA, в том числе ГН, CS, неомыляемых веществ из авокадо и сои, диацереина, при первичном анализе только прием pCGS позволял достичь статистически достоверного снижения применения НПВП на 36% (отношение

рисков [OP] 0,64; 95% ДИ 0,45–0,92) (рис. 5). Сокращение применения НПВП было еще больше с приближением к 50% в контексте рассмотрения пациентов, получавших лечение pCGS > 4 мес. (OP 0,52; 95% ДИ 0,28–0,95) [45]. Можно ожидать, что аналогичные результаты в поддержку экономической эффективности pCGS будут показаны и в других странах, несмотря на различия финансирования систем здравоохранения.

Обсуждение

Алгоритм лечения, разработанный ESCEO для пациентов с ОА коленного сустава, рекомендует лечение с постоянным приемом SYSADOA, в частности pCGS («Rottapharm»/«Meda») и рецептурного CS в качестве первой линии терапии для средне- и долгосрочного контроля медленно прогрессирующих симптомов ОА [1]. Руководство ESCEO признает, что глюкозамин доступен во многих формах, но еще не все формы глюкозамина обеспечивают эквивалентный эффект. Таким образом, рабочая группа ESCEO рекомендует отличать форму pCGS («Rottapharm»/«Meda») от других препаратов глюкозамина из-за отчетливых различий в доказательной базе [1].

В этой статье мы изложили доказательства различий между

Таблица 3. Использование ресурсов здравоохранения из расчета на 1 пациента в год среди пациентов с ОА, которые получали pCGS («Rottapharm»/«Meda») в течение 5 лет, по сравнению с плацебо (адаптировано из: Bruyere O. et al., 2008 [42])

Средние расходы, евро (доллары США)*	Плацебо (n=43)	pCGS (n=58)
Стоимость анальгетиков	59 (77)	19 (25)
Стоимость НПВП	116 (151)	63 (82)
Общая стоимость препаратов для лечения ОА (включая анальгетики, НПВП и т.д.)	204 (265)	108 (140)
Количество визитов к специалисту, среднее (SE)	2,1 (0,5)	1,8 (0,3)
Количество визитов к парамедику по поводу ОА	17,4 (6,3)	6,6 (2,0)
Количество рентгенограмм по поводу ОА	0,60 (0,14)	0,44 (0,09)
Количество гастроскопий	0,30 (0,07)	0,10 (0,04)
Общие затраты, рассчитанные для ОА-связанных ресурсов†	605 (786)	292 (380)‡

*1 евро = примерно 1,3 долл. США (2007). † Общий расчет стоимости включает в себя расходы на посещение парамедиков, обследования (рентгенограммы, гастроскопии) и на лечение (анальгетики, НПВП и т.д.); ‡ $p=0,024$ по сравнению с плацебо.

pCGS и другими формами глюкозамина. Публикация данного обзора служит для обучения и информирования врачей о наличии такой разницы; тем не менее мы понимаем, что обучение пациентов является одним из важнейших элементов успешного управления заболеванием. Алгоритм ESCEO наряду с другими руководствами рекомендует основной набор первоначальных мер, которые должны быть предприняты в отношении каждого пациента с ОА, в том числе доступ к информации и образованию, уменьшение массы тела (в случае ее избыточности) и соответствующая программа упражнений [1]. Пациент должен быть проинформирован о том, что в то время как ОА еще не может быть вылечен, с помощью правильного применения соответствующих препаратов может быть достигнуто уменьшение выраженности симптомов и контроль прогрессирования заболевания. Информирование пациента о наличии разницы между pCGS и многими другими широко доступными формами глюкозамина поможет обеспечить приверженность лечению с целью правиль-

ной подготовки и максимизации результатов лечения.

Механистические исследования подтверждают роль pCGS как симптом- и структурно-модифицирующего агента при ОА, которая осуществляется посредством глюкозамин-индуцированного обратного эффекта в отношении провоспалительных и сустав-дегенеративных эффектов IL-1. В частности, pCGS ингибирует IL-1-индуцированную экспрессию генов белков, участвующих в патофизиологии воспаления суставов и разрушения ткани при концентрации в плазме 10 мкМ. Только форма pCGS («Rottapharm»/«Meda»), обладая высокой биодоступностью при приеме 1 раз в сутки в дозе 1500 мг, позволяет достичь уровня около 10 мкМ в плазме крови, необходимого для получения терапевтического эффекта.

Рандомизированные контролируемые исследования и мета-анализы последовательно показывают умеренный эффект в отношении выраженности боли при применении pCGS, который составляет 0,27, что выше, чем у парацетамола (0,14) (его рассматривают как золотой стандарт обезболивающего

препарата первой линии терапии), и сравним с эффектом системных НПВП – 0,29. Для сравнения в ходе рандомизированных исследований и мета-анализов неоднократно продемонстрировано, что выраженность эффекта по отношению к выраженности боли при применении некристаллической формы GS и GH равна нулю [33].

Выводы

Целями при лечении ОА являются уменьшение выраженности симптомов и замедление прогрессирования для замедления в конечном итоге развития болезни, что может в свою очередь снизить влияние ОА на свободу передвижения и качество жизни пациента, а также привести к сокращению потребности в применении анальгетиков и проведении хирургического вмешательства в связи с эндопротезированием сустава в долгосрочной перспективе с последующим сокращением потребности в ресурсах здравоохранения [46]. Наряду с умеренным влиянием на выраженность боли существуют доказательства того, что длительное применение pCGS может иметь болезнь-модифици-

- Кристаллический глюкозамина сульфат (первичный анализ)
- Кристаллический глюкозамина сульфат (анализ чувствительности)
- Глюкозамина гидрохлорид (первичный анализ)
- Глюкозамина гидрохлорид (анализ чувствительности)
- Хондроитин сульфат
- Неомыляемые вещества из авокадо и сои
- Диацирин

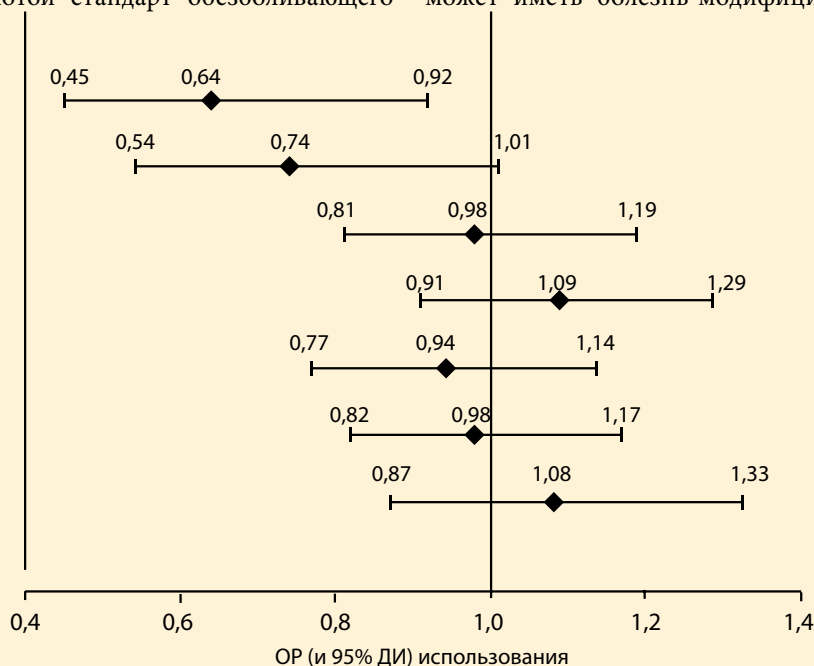


Рисунок 5. ОР (95% ДИ) для применения НПВП с симптоматическими медленнодействующими препаратами при ОА в исследовании Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus)

Воспроизведено из: Rovati L.C. et al., 2016 [45] с разрешения, предоставленного в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution.



рующие эффекты, позволяя отсрочить развитие изменений сустава и снижая потребность в хирургическом вмешательстве по замене коленного сустава.

Кроме того, фармакоэкономические исследования демонстрируют долгосрочное снижение необходимости в обезболивающих средствах и НПВП при применении pCGS в течение 12 мес. со статистически достоверным сокращением расходов, связанных с

приемом лекарств, консультациями медицинских специалистов и обследованиями. Следовательно, назначение пациентам форм глюкозамина (сульфата или гидрохлорида), не производимых компанией «Rottapharm»/«Meda», от которых не ожидается какой-либо клинической пользы, может рассматриваться как неэтичное, а с социально-экономической точки зрения – как напрасная трата экономических ресурсов в отношении

прямых расходов на лекарства, и более широкого использования ресурсов систем здравоохранения. Таким образом, форма pCGS («Rottapharm»/«Meda») в дозе 1500 мг 1 раз в сутки является логичным выбором с целью максимизировать положительные клинические результаты у пациентов с ОА и продемонстрировать среднесрочный контроль боли и длительное воздействие на прогрессирование заболевания. ■

Список литературы

1. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. (2014). An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum.*, 44: 253–263.
2. Chiusaroli R., Piepoli T., Zanelli T. et al. (2011). Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int. J. Rheumatol.*, 2011: 939265.
3. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. (2001). Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 357: 251–256.
4. Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al. (2002). Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch. Intern. Med.*, 162: 2113–2123.
5. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. (2003). EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ES-CISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 1145–1155.
6. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. (2012). American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res.*, 64: 465–744.
7. Jevsevar D.S. (2013). Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 21: 571–576.
8. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. (2014). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 22: 363–388.
9. Reginster J.Y., Cooper C., Hochberg M. et al. (2015). Comments on the discordant recommendations for the use of symptomatic slow-acting drugs in knee osteoarthritis. *Curr. Med. Res. Opin.*, 31: 1041–1045.
10. Cutolo M., Berenbaum F., Hochberg M. et al. (2014). Commentary on recent therapeutic guidelines for osteoarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 44: 611–617.
11. De Wan M., Volpi G., inventors; Rottapharm, assignee (1998). Method of preparing mixed glucosamine salts. USA patent 5, 847: 107.
12. Altman R.D. (2009). Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.*, 2: 359–371.
13. Marcucci G., Zimran A., Bembi B. et al. (2014). Gaucher disease and bone manifestations. *Calcif. Tissue Int.*, 95: 477–494.
14. Kanis J.A., Rizzoli R., Cooper C., Reginster J.Y. (2014). Challenges for the development of bone-forming agents in Europe. *Calcif. Tissue Int.*, 94: 469–473.
15. Hamerman D. (1989). The biology of osteoarthritis. *N. Engl. J. Med.*, 320: 1322–1330.
16. Rovati L.C., Girolami F., Persiani S. (2012). Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, 4: 167–180.
17. Reginster J.Y., Neuprez A., Lecart M.P. et al. (2012). Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol. Int.*, 32: 2959–2967.
18. Largo R., Alvarez-Soria M.A., Diez-Ortego I. et al. (2003). Glucosamine inhibits IL-1-beta-induced NF-kappa B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 11: 29–28.
19. Gouze J.N., Bianchi A., Becuwe P. et al. (2002). Glucosamine modulates IL-1-induced activation of rat chondrocytes at a receptor level, and by inhibiting the NF-kappa B pathway. *FEBS Lett.* 510: 166–170.
20. Chan P.S., Caron J.P., Rosa G.J., Orth M.W. (2005). Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*, 13: 387–394.
21. Taniguchi S., Ryu J., Seki M. et al. (2012). Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs. *J. Orthop. Res.*, 30: 673–678.
22. Uitterlinden E.J., Jahr H., Koevoet J.L. et al. (2006). Glucosamine decreases expression of anabolic and catabolic genes in

- human osteoarthritic cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*, 14: 250–257.
23. Hoffer L.J., Kaplan L.N., Hamadeh M.J. et al. (2001). Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate. *Metabolism*, 50: 767–770.
 24. Cordoba F., Nimni M.E. (2003). Chondroitin sulfate and other sulfate containing chondroprotective agents may exhibit their effects by overcoming a deficiency of sulfur amino acids. *Osteoarthritis Cartilage*, 11: 228–230.
 25. Altman R.D., Cheung H. (2001). Glucosamine sulfate on cartilage: lapine study. *Arthritis Rheumat.* 44: 1535.
 26. Wen Z.H., Tang C.C., Chang Y.C. et al. (2010). Glucosamine sulfate reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats: association with changes of mitogen-activated protein kinase in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 18: 1192–1202.
 27. Mason R.M., Chambers M.G., Flannelly J. et al. (2001). The STR/ort mouse and its use as a model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 9: 85–91.
 28. Persiani S., Roda E., Rovati L.C. et al. (2005). Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage*, 13: 1041–1049.
 29. Jackson C.G., Plaas A.H., Sandy J.D. et al. (2010). The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage*, 18: 297–302.
 30. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. (2006). Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N. Engl. J. Med.*, 354: 795–808.
 31. Persiani S., Rotini R., Trisolino G. et al. (2007). Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthritis Cartilage*, 15: 764–772.
 32. Russell A.S., Aghazadeh-Habashi A., Jamali F. (2002). Active ingredient consistency of commercially available glucosamine sulfate products. *J. Rheumatol.*, 29: 2407–2409.
 33. Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al. (2009). Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD002946.
 34. Eriksen P., Bartels E.M., Altman R.D. et al. (2014). Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 66: 1844–1855.
 35. Herrero-Beaumont G., Ivorra J.A., Del Carmen Trabado M. et al. (2007). Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum.* 56: 555–567.
 36. Reginster J.Y. (2007). The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. *Arthritis Rheum.* 56: 2105–2110.
 37. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. et al. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin. Trials*, 17: 1–12.
 38. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. (2010). OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*, 18: 476–499.
 39. Bjordal J.M., Klovning A., Ljunggren A.E., Slordal L. (2007). Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur. J. Pain*, 11: 125–138.
 40. Pavelka K., Bruyere O., Rovati L.C. et al. (2003). Relief in mild-to-moderate pain is not a confounder in joint space narrowing assessment of full extension knee radiographs in recent osteoarthritis structure-modifying drug trials. *Osteoarthritis Cartilage*, 11: 730–737.
 41. Altman R.D., Abadie E., Avouac B. et al. (2005). Total joint replacement of hip or knee as an outcome measure for structure modifying trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 13: 13–19.
 42. Bruyere O., Pavelka K., Rovati L.C. et al. (2008). Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*, 16: 254–260.
 43. Scholtissen S., Bruyere O., Neuprez A. et al. (2010). Glucosamine sulphate in the treatment of knee osteoarthritis: cost-effectiveness comparison with paracetamol. *Int. J. Clin. Pract.* 64: 756–762.
 44. Black C., Clar C., Henderson R. et al. (2009). The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 13: 1–148.
 45. Rovati L.C., Girolami F., D'Amato M., Giacovelli G. (2015). Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: results from the Pharmacology-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum.*, published online 29 Oct 2015; doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.10.009>.
 46. Cooper C., Adachi J.D., Bardin T. et al. (2013). How to define responders in osteoarthritis. *Curr. Med. Res. Opin.*, 29: 719–729.

Впервые опубликовано в «Українському ревматологічному журналі», №1 (63), 2016 г., стр. 1–11.

Ривароксабан при неклапанной фибрилляции предсердий: проспективные исследования и клиническая практика



А.В. Фонякин – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории кардионеврологии 2-го неврологического отделения ФГБНУ Научный центр неврологии, г. Москва

В статье представлен аналитический обзор результатов клинических пострегистрационных исследований, посвященных эффективности и безопасности применения ривароксабана при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) с целью профилактики инсульта и других системных тромбоэмболических осложнений. В первом крупном проспективном международном наблюдательном исследовании ривароксабана для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП XANTUS основной целью послужил анализ эффективности и безопасности применения ривароксабана в реальной клинической практике. В ходе наблюдения (средняя продолжительность 329 дней) за 6784 пациентами было подтверждено, что ривароксабан в настоящее время эффективен и безопасен у неотобранной реальной популяции пациентов с неклапанной ФП и различным риском инсульта. Первое российское многоцентровое наблюдательное исследование Neuro-Xar, посвященное вторичной профилактике инсульта и системной эмболии, продемонстрировало эффективность и безопасность применения ривароксабана в обычной клинической практике при неклапанной ФП. В ретроспективных пострегистрационных исследованиях ривароксабана в США, таких как PMSS и REVISIT-US, посвященных вопросам безопасности клинического применения ривароксабана, также был обнаружен низкий риск фатальных, интракраниальных и желудочно-кишечных кровотечений. Терапия ривароксабаном была ассоциирована со снижением риска частоты развития «комбинированной конечной точки» (ишемический инсульт и внутричерепное кровотечение).

Ключевые слова: ривароксабан, фибрилляция предсердий, профилактика инсульта, клинические исследования.

A.V. Fonyakin – MD, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Rivaroxaban in Non-Valvular Atrial Fibrillation: a Prospective Studies and Clinical Practice

The article presents an analytical review of the results of post-registration clinical studies on the efficacy and safety of rivaroxaban in nonvalvular atrial fibrillation (AF) to prevent stroke and other systemic thromboembolic complications. The main purpose of the first large prospective international observational study of rivaroxaban for stroke prevention in patients with non-valvular AF patients XANTUS was the analysis of efficacy and safety of rivaroxaban in clinical practice. Results of one year of observation of 6784 patients confirmed that rivaroxaban is effective and safe in real unselected population of patients with non-valvular AF and various stroke risk. The first Russian multicenter observational study Neuro-Xar dedicated to secondary prevention of stroke and systemic embolism, demonstrated the efficacy and safety of rivaroxaban in routine clinical practice. Lower risk of fatal intracranial and gastrointestinal bleeding was found in retrospective post-marketing studies, of rivaroxaban in the US, such as the PMSS and REVISIT-US. Rivaroxaban therapy was associated with reduced risk of the combined endpoint (ischemic stroke and intracranial hemorrhage).

Keywords: rivaroxaban; atrial fibrillation; stroke prevention; clinical research.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца среди прочих аритмий, а также наиболее частая причина кардиогенной эмболии [1, 2]. По совокупному риску ведущее значение в патогенезе кардиогенных ишемических инсультов имеет неклапанная ФП, которая ассоциируется с 30–40% всех случаев кардиоэмболического инсульта (КЭИ) [3]. При этом инсульт на фоне ФП протекает с более выраженными неврологическими расстройствами и более высоким риском рецидивов, чем при синусовом ритме [4–6].

Неклапанная ФП и профилактика тромбэмболических осложнений (ТЭО)

Многочисленные исследования по профилактике ТЭО у пациентов с неклапанной ФП доказали преимущество антагониста витамина К (АВК) варфарина перед плацебо и ацетилсалициловой кислотой (АСК) [7]. Результаты недавних мета-анализов, включивших более 28 000 больных, продемонстрировали, что по сравнению с плацебо варфарин приводит к снижению относительного риска (ОР) развития инсульта на 64%, в то время как прием АСК сопровождается только 22% снижением риска [3]. Результаты исследования EAFT, посвященного вторичной профилактике инсульта при неклапанной ФП, также свидетельствовали в пользу лечения варфарином, а не АСК, так как риск развития инсульта по сравнению с таковым в группе плацебо в первом случае был снижен на 66%, а во втором – только на 14% [8].

Тем не менее в повседневной клинической практике АВК зачастую не назначаются в силу различных причин субъективного и объективного характера. При лечении варфарином у ряда больных сложно стабильно удерживать международное нормализованное отношение (МНО) в терапевтическом диапазоне. По данным мета-анализа клинических исследований, среднее время, в течение которого МНО поддерживалось в целевом диапазоне, составляло лишь 55% длительности периода наблюдения [9]. Вместе с тем известно, что удержание МНО в целевом диапазоне не менее 60% времени является недостаточным для обеспечения адекватного антикоагулянтного контроля.

Возможности антитромботической терапии при неклапанной ФП существенно расширились с появлением новых пероральных антикоагулянтов (НПАК), которые представлены прямыми ингибиторами тромбина и ингибиторами Ха фактора свертывания крови [2]. Первым прямым ингибитором Ха фактора, зарегистрированным для профилактики инсульта и системных тромбэмболий при неклапанной ФП, стал

ривароксабан (ксарелто). Основанием для его внедрения в клиническую практику стали результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования ROCKET AF, в котором проводилось сравнение ривароксабана и варфарина при неклапанной ФП у пациентов с умеренным или высоким риском развития инсульта [10]. В исследование были включены 14 264 пациента с ФП. Медиана периода наблюдения составила 707 дней. Рандомизация больных проводилась в группу варфарина с целевым диапазоном МНО от 2,0 до 3,0 и группу ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки или 15 мг 1 раз в сутки для больных с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин. Основным критерием эффективности («первичной конечной точкой») являлась суммарная частота развития ишемического, геморрагического инсультов и артериальных тромбэмболий, а безопасности – суммарная частота развития больших и небольших клинически значимых кровотечений.

Анализ первичной конечной точки заключался в доказательстве не меньшей, чем у варфарина, эффективности ривароксабана. Он проводился в популяции «по протоколу» (per-protocol population), включавшей всех пациентов, которые получили как минимум одну дозу препарата и не имели грубых отклонений от протокола во время лечения (от момента приема первой дозы исследуемого препарата до 2 дней после прекращения лечения). У 188 больных (1,71% в год) группы ривароксабана и 241 больного (2,16% в год) группы варфарина развились инсульт или системная эмболия, что обусловило соотношение рисков 0,79 ($p < 0,001$; для не меньшей эффективности ривароксабана в сравнении с варфарином). Таким образом, исследование ROCKET AF достигло первичной цели – успешно продемонстрировало, что ривароксабан обладает эффективностью, сопоставимой с варфарином [10].

Затем был проведен анализ превосходства над варфарином в популяции безопасности в соответствии с полученным лечением, которая

включала всех пациентов, получивших как минимум одну дозу исследуемого препарата в период от момента приема первой дозы до 2 дней после прекращения терапии. За время лечения в популяции безопасности в соответствии с полученным лечением в группе ривароксабана было зафиксировано 189 (1,7% в год) первичных событий (инсультов или случаев системной эмболии) и 243 (2,15% в год) события в группе варфарина (соотношение рисков 0,79; $p = 0,015$; для превосходства ривароксабана над варфарином). Снижение ОР развития инсульта и системной эмболии вне центральной нервной системы составило 21% при анализе превосходства ривароксабана над варфарином в популяции безопасности [10]. Частота первичной конечной точки безопасности оказалась одинаковой в группах ривароксабана и варфарина и составила 14,9 и 14,5% в год соответственно ($p = 0,44$). Частота больших кровотечений также оказалась одинаковой: 3,6 и 3,4% в год соответственно ($p = 0,58$). Вместе с тем частота внутричерепных кровотечений была ниже в группе ривароксабана: 0,5 и 0,7% в год соответственно ($p = 0,02$) [10].

Таким образом, у больных с ФП ривароксабан обладает как минимум не меньшей, чем варфарин, эффективностью в отношении профилактики инсульта и системных эмболий, а при анализе популяции безопасности в соответствии с полученным лечением превосходит последний, снижая ОР развития инсульта и системных эмболий вне центральной нервной системы на 21%. Статистически значимых различий между группами по частоте тяжелых кровотечений не отмечено, хотя частота внутричерепных кровоизлияний и смертельных кровотечений была статистически значимо ниже в группе ривароксабана. Полученные данные позволили ривароксабану наряду с варфарином и другими НПАК занять позиции препарата выбора в профилактике инсульта при неклапанной ФП [2, 11, 12].

Пострегистрационные проспективные исследования применения

ривароксабана при неклапанной ФП. Постмаркетинговое изучение ривароксабана в реальной клинической практике продолжается во всех направлениях: эффективность, безопасность, приверженность, соблюдение режима дозирования. Наблюдательные исследования позволили расширить знания о препарате, благодаря использованию широкой популяции пациентов, не ограниченной жесткими критериями включения и исключения, и убедиться, насколько данные, полученные в исследованиях III фазы, воспроизводимы в реальной практике.

В рамках доказательной медицины наибольшую ценность имеют проспективные когортные исследования, преимущества которых заключаются в том, что их дизайн позволяет избежать или свести к минимуму ошибки, свойственные ретроспективным анализам. В целом проспективные когортные исследования занимают более высокую ступень в иерархии доказательств в сравнении с ретроспективными [13, 14].

Первым крупным проспективным пострегистрационным международным наблюдательным исследованием ривароксабана для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП явилось исследование XANTUS [15]. Основной целью наблюдения послужил анализ эффективности и безопасности применения ривароксабана в реальной клинической практике. В 311 медицинских центрах Европы, Израиля и Канады за период с июня 2012 г. по декабрь 2013 г. были включены 6785 пациентов, которым был назначен ривароксабан. Средняя продолжительность наблюдения составила 329 дней. Средний возраст пациентов был 71,5 года. У 75% больных имелась артериальная гипертензия (АГ), у 20% – сахарный диабет, у 19% в анамнезе имелись указания на перенесенный инсульт, транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или системную эмболию. У 9,4% пациентов имелось умеренное снижение клиренса креатинина. Риск развития ТЭО, рассчитанный по шкале CHA₂DS₂VASc, составил в среднем 3,4 балла; 54,5% больным до включения в исследование пероральная

антикоагулянтная терапия не проводилась. Остальные 45,5% пациентов ранее в основном принимали АВК.

В качестве «первичной конечной точки» учитывали большие кровотечения (фатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы), любую смерть, любые другие нежелательные явления (НЯ), любые другие серьезные нежелательные явления (СНЯ). В качестве «вторичной конечной точки» регистрировали клинически значимые сердечно-сосудистые осложнения (инсульт/ТИА/системная эмболия, инфаркт миокарда), небольшие кровотечения (включали любые кровотечения, которые не соответствуют критериям большого кровотечения), НЯ и СНЯ в зависимости от степени риска развития ТЭО. Помимо этого, оценивали удовлетворенность лечением, постоянство приема препарата, причины прекращения или прерывания терапии ривароксабаном.

Общее число больших кровотечений, ТЭО и всех случаев смерти было небольшим. За время наблюдения у 96,1% пациентов не отмечено ТЭО либо больших кровотечений. У 108 (1,6%) больных зарегистрированы сердечно-сосудистые осложнения (1,8 случая на 100 человеко-лет), включая инсульт, ТИА и инфаркт миокарда. У 128 (1,9%) зафиксированы большие кровотечения (2,1 случая на 100 человеко-лет). Кровотечения из слизистых оболочек отмечены у 60 (0,9%), при этом желудочно-кишечные – у 52 (0,8%) пациентов (0,9 случая на 100 человеко-лет).

Умерли 118 (1,7%) больных (1,9 случая на 100 человеко-лет), 49 (41,5%) из которых – вследствие острой сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда, ишемического инсульта, аритмии; 12 (10,2%) из 118 больных умерли по причине фатальных экстра- или интракраниальных кровотечений (0,2 случая на 100 человеко-лет). У остальных пациентов смертельный исход был обусловлен онкологической патологией, инфекционными заболеваниями, другими причинами. Частота больших кровотечений и клинически проявляющихся тромбозов увеличивалась с возрастом и нара-

сением риска развития ТЭО, оцененного по шкале CHA₂DS₂VASc.

В общем 598 (8,8%) пациентов имели, по крайней мере, один перерыв в приеме ривароксабана, в среднем продолжающийся 4 дня и обусловленный необходимостью в хирургическом вмешательстве, кровотечением либо другими НЯ. Во время перерыва в лечении и последующих 2 дней ТЭО зафиксированы у 2% больных, что сопоставимо с общими для всей когорты показателями. Лечение до окончания наблюдения прекратили 20,1% пациентов, в основном вследствие НЯ; 5096 (75,1%) больных сообщили своему врачу, что они очень удовлетворены либо удовлетворены лечением.

Пациенты, включенные в наблюдение XANTUS, по сравнению с исследованием ROCKET AF, имели более низкий риск развития ТЭО и реже имели указания на перенесенный инсульт в анамнезе. Вероятно, этим была обусловлена более низкая частота инсульта: 0,7 против 1,7 случая на 100 человеко-лет соответственно. Частота других эмболических осложнений и всех случаев смерти также была ниже в неотобранной популяции. Число больших кровотечений в XANTUS составило 2,1 на 100 человеко-лет по сравнению с данными ROCKET AF (3,6 случая на 100 человеко-лет) и было сходным с таковым в регистре США, насчитывающем 27 467 пациентов (2,9 случая на 100 человеко-лет) [16], и ниже, чем в Дрезденском регистре НОАК (3,1 случая на 100 человеко-лет) [17].

Таким образом, результаты исследования XANTUS подтвердили, что ривароксабан в настоящее время эффективен и безопасен у неотобранной реальной популяции пациентов с неклапанной ФП и различным риском развития инсульта. Важно отметить, что критерии определения больших кровотечений в исследовании XANTUS совпадали с критериями, применявшимися в ROCKET AF. С учетом различий в дизайне и популяциях пациентов результаты этого исследования соответствуют тем данным, которые были получены в ROCKET AF.

Еще одним проспективным наблюдением ривароксабана у одной

из самых сложных категорий пациентов – больных с инсультом или ТИА в анамнезе – послужило первое российское многоцентровое наблюдательное исследование Neuro-Har [18]. Основная цель настоящего исследования – изучить и описать применяемые неврологами схемы назначения ривароксабана с целью вторичной профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП, перенесших инсульт или ТИА.

В исследование были включены 214 пациентов в возрасте 18 лет и старше с неклапанной ФП, перенесшие инсульт или ТИА не ранее чем за 14 дней до 1-го визита. Антикоагулянтная терапия больным ранее не проводилась. Период наблюдения в исследовании составил 6 мес. В качестве основного критерия оценивали период между перенесенным инсультом или ТИА и назначением ривароксабана; частоту прекращения/перерывов в лечении ривароксабаном; время до прекращения/перерывов в лечении ривароксабаном; причину прекращения/перерывов в лечении ривароксабаном.

В качестве дополнительного критерия оценивали время начала антикоагулянтной терапии непосредственно после ишемического осложнения (инсульта или ТИА); частоту и причину, по которой пациенты прекращали прием ривароксабана; характеристику НЯ, СНЯ, включая частоту, степень тяжести, связь с вторичной профилактикой инсульта, лечение и исходы НЯ.

В основном пациенты относились к категории пожилого возраста. Средняя оценка по шкале CHA₂DS₂VASc составила 5 баллов, по шкале HAS-BLED 2 балла. У большинства пациентов имелись АГ, атеросклероз с поражением различных сосудистых бассейнов и хроническая сердечная недостаточность, преимущественно диастолическая. Реже наблюдались метаболический синдром, сахарный диабет, постинфарктный кардиосклероз, хроническая болезнь почек и язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки.

Нельзя не учитывать также и то, что большинство пациентов принимали одновременно 4 лекарственных препарата и более, включая тромбо-

цитарные антиагреганты; это уменьшает приверженность к терапии и увеличивает риск развития ТЭО. Другими словами, в исследовании отразились повседневные проблемы, с клиническим полиморфизмом которых приходится сталкиваться практикующему врачу.

Из 201 пациента, прошедшего 4-й визит, 189 (94%) продолжали терапию ривароксабаном. По ходу исследования по различным причинам от приема ривароксабана отказались 16 (7,5%) пациентов.

Всего в исследовании было сообщено о 15 (7%) НЯ, 4 из которых расценены как серьезные. В 2 случаях зафиксирован летальный исход (повторный ишемический инсульт и кишечная непроходимость – смерть наступила от перитонита, осложнившегося полиорганной недостаточностью). Другие 2 случая СНЯ (пароксизм ФП и декомпенсация неврологической симптоматики после ранее перенесенного инсульта) привели к госпитализации. Зафиксированы 2 случая кровоточивости: из прямой кишки (на фоне одновременного приема ривароксабана и АСК 75 мг) и однократная макрогематурия. В обоих случаях проведение тромбопрофилактики было приостановлено с последующим возобновлением лечения ривароксабаном. Кровотечения прекращались спонтанно.

Таким образом, результаты российского исследования Neuro-Har подтвердили эффективность и безопасность применения ривароксабана в обычной клинической практике для вторичной профилактики инсульта. Подавляющее число пациентов (94%), которые прошли заключительный визит, оказались комплаентными к лечению и продолжили прием ривароксабана. Хорошая переносимость терапии, стабильные лабораторные показатели наряду с низкой частотой кровотечений и побочных явлений свидетельствовали в пользу безопасности терапии. Несмотря на высокий риск развития ТЭО, только у 2 (0,9%) больных были зафиксированы ишемические цереброваскулярные нарушения, одно из которых закончилось летальным исходом. При этом в данном наблюдении повторный фатальный ише-

мический инсульт, по мнению исследователей, мог быть связан с отказом пациента принимать ривароксабан.

Ретроспективные исследования ривароксабана у пациентов с неклапанной ФП

Среди ряда ретроспективных анализов необходимо отметить крупные пострегистрационные исследования ривароксабана в США – PMSS и REVISIT-US. PMSS – это продолжающееся исследование безопасности ривароксабана в реальной мировой практике. Начиная с января 2013 г. с помощью системы электронной медицинской документации министерства обороны США проводится оценка больших кровотечений у пациентов с неклапанной ФП, получающих ривароксабан [16]. В этом исследовании для идентификации больших кровотечений использовался валидированный алгоритм A. Cunningham и соавт. [19]. В основе этого алгоритма лежит системный подход к идентификации больших кровотечений с использованием кодов Международной классификации болезней девятого пересмотра (МКБ-9) в соответствии с диагнозом выписанного из стационара больного, что позволяет наиболее четко определять конечную точку и снизить вероятность систематической ошибки. При этом травматические кровотечения не учитываются. В соответствии с данным алгоритмом к большим кровотечениям относят желудочно-кишечные кровотечения, геморрагический инсульт и прочие внутричерепные кровоизлияния, маточные кровотечения и кровотечения из других жизненно важных органов. Учитываются также фатальные кровотечения, хирургические способы остановки кровотечения и гемотрансфузии. Перечисленные характеристики в основном соответствуют критериям понятия большого кровотечения, использованного в исследовании ROCKET AF. Большие кровотечения идентифицировались в системе электронной медицинской документации, которая позволяет получить доступ к клиническим характеристикам пациен-

тов и результатам лабораторных и инструментальных методов.

В первой публикации результатов исследования PMSS [16] среди 27 467 пациентов у 478 (1,7%) были зарегистрированы большие кровотечения, число новых случаев которых за 15-месячный период составило 2,86 на 100 человеко-лет. Фатальные кровотечения зарегистрированы в 14 (0,05%) случаях. Наиболее часто развивались желудочно-кишечные кровотечения (88,5%), затем – внутричерепные (7,5%). Пациенты, перенесшие большое кровотечение, по сравнению с остальными больными были старше и отличались большей коморбидностью, включая АГ, коронарную патологию, хроническую сердечную недостаточность, заболевания почек. Оценка по шкале CHA₂DS₂VASc составила в среднем 4,8 балла против 3,7 балла у пациентов без больших кровотечений. По данным 2015 г., в рамках данного регистра проанализированы уже 39 052 пациента [20]. При этом частота больших кровотечений при увеличении числа пациентов практически не изменилась и составила 2,89 на 100 человеко-лет.

И наконец, самые последние данные, доложенные на конгрессе Европейского аритмологического сообщества в апреле 2016 г., посвящены результатам исследования REVISIT-US, цель которого состояла в оценке эффективности и безопасности ривароксабана и апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов с неклапанной ФП, которым впервые назначена антикоагулянтная терапия в условиях клинической практики [21].

По дизайну исследование представляло собой ретроспективный анализ страховых заявок с использованием базы данных US MarketScan в период с 1 января 2012 г. по 31 октября 2014 г. «Конечной точкой исследования» была принята комбинация ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений. При идентификации этих исходов в медицинской документации для получения более надежных результатов был использован валидированный алгоритм, учитывающий только пер-

вичные (основные) диагнозы. Данный алгоритм был протестирован в исследовании ATRIA и применяется в «Mini-sentinel» – программе FDA, основной целью которой является оценка эффективности и безопасности лекарственных средств в клинической практике. Использование данного алгоритма позволяет снизить вероятность ложноположительных результатов (т.е. выявление случаев инсульта и внутричерепных кровотечений, которых не было в изучаемый период времени, а, например, они были у пациента в анамнезе).

Критериями включения были оценка по шкале CHA₂DS₂VASc ≥ 2 баллов, длительность непрерывного наблюдения в системе не менее 180 дней и наличие как минимум 2 диагностических кодов ФП неклапанного генеза по МКБ-9. Критериями исключения являлись случаи инсульта, системных эмболий или внутричерепного кровотечения в анамнезе.

Всего в базе данных были идентифицированы 57 422 пациента, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения. Используя метод подбора по показателю предрасположенности, в группы ривароксабана и варфарина включили по 11 411 пациентов; в группы апиксабана и варфарина по 4083 пациента. Использование отбора по показателю предрасположенности было выполнено для того, чтобы получить максимально сопоставимые группы сравнения и снизить влияние вмешивающихся факторов на результат.

По результатам исследования REVISIT-US показано, что терапия ривароксабаном ассоциировалась со статистически значимым снижением ОР «комбинированной конечной точки» (ишемический инсульт и внутричерепное кровотечение) на 39% по сравнению с варфарином. При этом частота развития ишемического инсульта в группе ривароксабана составила 0,54%/год по сравнению с 0,83%/год в группе варфарина (ОР 0,71 при 95% доверительном интервале от 0,47 до 1,07); частота внутричерепных кровотечений в группе ривароксабана составила 0,49%/год по сравне-

нию с 0,96%/год в группе варфарина (ОР 0,53 при 95% доверительном интервале от 0,35 до 0,79). В то же время терапия апиксабаном не была ассоциирована со статистически значимым снижением риска «комбинированной конечной точки».

Таким образом, результаты исследования REVISIT-US подтверждают низкий риск развития внутричерепных кровотечений на фоне терапии НПАК в клинической практике. Терапия ривароксабаном также была ассоциирована со снижением риска «комбинированной конечной точки» (ишемический инсульт и внутричерепное кровотечение). Полученный результат в целом соответствует данным исследования ROCKET AF и результатам других исследований реальной практики (XANTUS, PMSS). Полученные отношения рисков для апиксабана против варфарина в меньшей степени соответствуют данным исследования ARISTOTLE (отсутствие статистически значимых различий по «комбинированной конечной точке» и тенденция к увеличению ОР развития ишемического инсульта на 13%).

Несколько переключаются с результатами исследования REVISIT-US данные IMS Life Link о назначении сниженных доз ингибиторов Ха фактора ривароксабана и апиксабана кардиологами США [22]. Доля назначения сниженной дозы ривароксабана 15 мг 1 раз в день в реальной практике (REVISIT-US – 17,5%, анализ IMS Life Link – 21,7%) соответствует доле пациентов, имевших критерии снижения дозы в исследовании ROCKET AF, а именно – значения клиренса креатинина 15–49 мл/мин. В то же время сниженная доза апиксабана (2,5 мг 2 раза в день) назначалась в 3–4,4 раза чаще, чем это потребовалось в исследовании ARISTOTLE. Авторы публикации предлагают два объяснения подобным результатам: отличия популяции пациентов, включенных в ARISTOTLE, от популяции в реальной клинической практике и более сложный алгоритм выбора дозы у апиксабана (сниженную дозировку рекомендуется назначать при наличии 2 из 3 факторов: возраст 80 лет

и старше, масса тела 60 кг и меньше и концентрация креатинина в плазме крови 133 мкмоль/л и выше).

Заключение

В настоящее время возможности анти тромботической терапии при неклапанной фибрилляции пред-

сердий существенно расширились. Основанием этому послужили законченные проспективные рандомизированные сравнительные испытания, продемонстрировавшие эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов. Ривароксабан имеет хорошие пер-

спективы широкого применения в ангионеврологической практике. Дальнейшие запланированные исследования с ривароксабаном призваны аргументированно, с учетом данных доказательной медицины, расширить возможности его клинического применения. ■

Список литературы

1. Go A.S., Hylek E.M., Philips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285: 2370–2375.
2. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations RKO, VNOA, ASSKH. Moscow 2012; 112 p. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. М., 2012; 112 с.).
3. 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.
4. Kuznetsov A.L., Fonyakin A.V., Suslina Z.A. Микроцеребральная эмболия и очаговое поражение головного мозга при кардиоэмболическом инсульте. Неврологический журнал 2002; 3: 10–12. Russian (Кузнецов А.Л., Фонякин А.В., Суслина З.А. Микроцеребральная эмболия и очаговое поражение головного мозга при кардиоэмболическом инсульте. Неврологический журнал 2002; 3: 10–12.)
5. Trunova E.S., Samokhvalova E.V., Geraskina L.A., Fonyakin A.V. An Ischemic Stroke: a cardiac state and an early post-stroke clinical course. Clin pharmacol and therapy 2007; 5: 55–58. Russian (Трунова Е.С., Самохвалова Е.В., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Ишемический инсульт: состояние сердца и течение постинсультного периода. Клиническая фармакология и терапия 2007; 5: 55–59.)
6. Henninger N., Goddeau Jr R.P., Karmarkar A., Helenius J., McManus D.D. Atrial fibrillation is associated with a worse 90-day outcome than other cardioembolic stroke subtypes. Stroke 2016; 47: 1486–1492.
7. Meschia J.F., Bushnell Ch., Boden-Albata B. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014; 45: 3754–3832.
8. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. Lancet 1993; 342: 1255–1262.
9. Baker W., Cios D., Sander S. et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. J Manag Care Pharm 2009; 3: 244–252.
10. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R. et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. Lancet Neurol 2012; 11: 315–322.
11. Furie K.L., Goldstein L.B., Albers G.W. et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2012; 43: 3442–3453.
12. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2013; 15: 625–651.
13. Grimes D.A., Schulz K.F. Cohort studies: marching towards outcomes. Lancet 2002; 359: 341–345.
14. Euser A.M., Zoccali C., Jager K.J., Dekker F.W. Cohort studies: prospective versus retrospective. Nephron Clin Pract 2009; 113 (3): 214–217.
15. Camm A.J., Amarenco P., Haas S. et al. Turpie, on behalf of the XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466.
16. Tamayo S., Frank P.W., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. Clin Cardiol 2015; 38: 63–68.
17. Beyer-Westendorf J., Forster K., Pannach S. et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC Registry. Blood 2014; 124: 955–962.
18. Fonyakin A.V. The use of rivaroxaban for secondary stroke prevention in clinical practice. The results of Russian prospective multicentre observational study Neuro-Xar. Cardiology 2016; 4: 49–53. Russian (Фонякин А.В. Применение ривароксабана для вторичной профилактики инсульта в реальной клинической практике. Результаты российского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования Neuro-Xar. Кардиология 2016; 4: 49–53.)
19. Cunningham A., Stein C.M., Chung C.P. et al. An automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011; 20: 560–566.
20. Peacock W.F., Patel M., Tamayo S. et al. Major bleeding in a postmarketing assessment of 39 052 non-valvular atrial fibrillation patients on rivaroxaban. Eur Heart J 2015; 36. (Abstract Suppl): 687.
21. Coleman C.I., Antz M., Simard E., Evers Th., Bowrin K., Bonnemeier H., Cappato R. Real-world EVIDence on Stroke prevention In patients with aTtrial Fibrillation in the United States (REVISIT US). Presentation at ECAS 2016. Available at http://clinicaltrialresults.org/Slides/REVISIT_US_Slides.pptx.
22. Nguyen E., White C.M., Patel M.R., Fields L.E., Peacock W.F., Crivera C., Coleman C.I. Doses of Apixaban and Rivaroxaban Prescribed in Real-World United States Cardiology Practices Compared to Registration Trials. Current Medical Research and Opinion 2016; 32 (7): 1277–1279.

Впервые опубликовано в журнале «Кардиология», №56 (8), 2016 г., стр. 61–66.

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

Перед назначением и применением 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 и тромбоэмболии легочной артерии; профилактика повторного тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

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

Кардиоверсия: Лечение препаратом Ксарелто® может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. При кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхо-КГ) у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтной терапии, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение Ксарелто® должно начинаться по меньшей мере за 4 часа до кардиоверсии.

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА: Рекомендованная первоначальная доза препарата для лечения острого ТГВ и ТЭЛА 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 и ТЭЛА. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняются факторы риска венозной тромбоэмболии.

Побочные действия

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия.

Частые побочные действия (от ≥ 1/100 до < 1/10): анемия, кровоизлияние в глаз, кровоточивость десен, боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*, желудочно-кишечное кровотечение, лихорадка*, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия, кровоизлияния после проведенных процедур, кровоподтек, повышение уровня трансаминаз, боли в конечностях*, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта, почечная недостаточность, носовое кровотечение, кровохарканье, зуд, сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, гипотензия, гематома.

* регистрировалась после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

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

Лекарственные взаимодействия

Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например **кетоназолом**) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например **ритонавиром**). Совместное назначение Ксарелто® и рифампицина, являющегося сильным индуктором CYP 3A4 и Р-гликопротеина, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение Ксарелто с другими сильными индукторами CYP 3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем продырявленным) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме. Сильные индукторы CYP 3A4 необходимо применять с осторожностью.

С осторожностью: Ксарелто®, так же как и другие антитромботические препараты, следует с осторожностью использовать при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения, в том числе, если присутствуют: врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям, неконтролируемая тяжелая артериальная гипертония, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе, недавно перенесенная язва желудочно-кишечного тракта, сосудистая ретинопатия, недавно перенесенное внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние, сосудистые заболевания головного и спинного мозга, недавно перенесенная операция на головном/спинном мозге или глазах, бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении Ксарелто® пациентам, получающим лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты или другие антитромботические средства).

Ввиду ограниченных клинических данных необходимо с осторожностью применять Ксарелто® при лечении больных с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина <15-30 мл/мин. Применение Ксарелто® не рекомендуется у больных с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина <15 мл/мин ввиду отсутствия клинических данных.

Условия отпуска из аптек: По рецепту.

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия, D-51368 Лeverкузен, Германия.

PK-ЛС-S№019005, 07.06.2012 – 07.06.2017 г.

PK-ЛС-S№019006, 07.06.2012 – 07.06.2017 г.

Полная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного средства.

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

ТОО «Байер КАЗ», ул. Тимирязева, 42, бизнес-центр «Экспо-Сити», пав. 15
050057 Алматы, Республика Казахстан тел. +7 727 258 80 40,
факс: +7 727 258 80 39, e-mail: kz.claims@bayer.com

Оценка на соответствие законодательству Республики Казахстан проведена: акт № 706 от 30.06.2016 г.
L.KCA.MKT.GM.2016-08-17-0408

20
МГ

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



15
МГ

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



Ксарелто®
ривароксабан

УДК 616.12-007.61

Диагностика и лечение врожденных пороков сердца



В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, С.С. Байманкулов
ГБОУ ВПО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Данная статья посвящена вопросам этиологии, патогенеза, клинической симптоматики, подходам к диагностике и терапии врожденного порока сердца.

Ключевые слова: врожденный порок сердца (ВПС), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), открытый артериальный проток (ОАП); открытый атриовентрикулярный канал (АВК), транспозиция магистральных сосудов, тетрада Фалло, атрезия трикуспидального клапана, реакция Эйзенменгера, гликозиды, диуретики, препараты калия, инозин.

V.V. Skvortsov, A.V. Tumarenko, S.S. Baymankulov

Diagnostics and treatment of congenital heart diseases

Summary

This article deals with problems of etiology, pathogeny, clinical symptomatology, approaches to detection and treatment of congenital heart disease.

Keywords: congenital heart disease (CHD), interventricular septum defect (ISD), atrial septum defect (ASD), patent ductus arteriosus (PDA), open atrioventricular canal (OAC), transposition of the great blood vessels, tetralogy of Fallot, atresia of the tricuspid valve, Eisenmenger reaction, glycosides, diuretics, potassium supplements, inosine.

Врожденный порок сердца – дефект в структуре сердца и (или) крупных сосудов, присутствующий с рождения. Большинство пороков нарушают ток крови внутри сердца или по большому и малому кругам кровообращения. Пороки сердца являются наиболее частыми врожденными дефектами и являются основной причиной детской смертности от пороков развития [2, 4].

Эмбриогенез сердца происходит в период с 3 по 9 недель беременности. Воздействие на женщину неблагоприятных факторов может нарушать дифференцировку сердца и приводить к формированию ВПС. Такими факторами принято считать:

Инфекционные агенты (вирус краснухи, ЦМВ, ВПП, вирус гриппа, энтеровирус, вирус Коксаки В и др.).

Наследственные факторы – в 57% случаев ВПС обусловлены генетическими нарушениями, которые могут встречаться как изолированно, так и в составе множественных врож-

денных пороков развития. Наиболее известные причины врожденных пороков сердца – точечные генные изменения, либо хромосомные мутации в виде делеции или дупликации сегментов ДНК.

Соматические заболевания матери и, в первую очередь, сахарный диабет, приводят к развитию гипертрофической кардиомиопатии и ВПС.

Профессиональные вредности и вредные привычки матери (хронический алкоголизм, компьютерное излучение, интоксикация ртутью, свинцом, воздействие ионизирующей радиации и т.д.).

Наиболее часто встречаются следующие пороки: дефект межжелудочковой перегородки (28,3%); дефект межпредсердной перегородки (10,3%); стеноз легочной артерии (9,8%); тетрада Фалло (9,7%); стеноз аорты (7,1%); коарктация аорты (5,1%); транспозиция магистральных сосудов (4,9%); также встречаются синдром гипоплазии трехстворча-

того клапана, общий артериальный проток, полный anomальный венозный возврат [1, 2, 4].

Для практикующих врачей-кардиологов удобно пользоваться делением ВПС на 3 группы:

- ВПС бледного типа с артериовенозным шунтом: дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), открытый артериальный проток (ОАП); открытый атриовентрикулярный канал (АВК).
- ВПС синего типа с веноартериальным шунтом: транспозиция магистральных сосудов (ТМС), тетрада Фалло (ТФ), триада Фалло, атрезия трикуспидального клапана (АТК) и т.д.
- ВПС без сброса, но с препятствием на пути кровотока из желудочков (стенозы легочной артерии и аорты). Такое деление охватывает 9 наиболее распространенных ВПС [1, 4].

Клинические проявления ВПС

Клинические проявления ВПС можно объединить в 4 синдрома:

Кардиальный синдром (жалобы на боли в области сердца, одышку, сердцебиение, перебои в работе сердца и т.д.; при осмотре – бледность или цианоз, набухание и пульсация сосудов шеи, деформация грудной клетки по типу сердечного горба; пальпаторно – изменения АД и характеристик периферического пульса, изменение характеристик верхушечного толчка при гипертрофии/дилатации левого желудочка, появление сердечного толчка при гипертрофии/дилатации правого желудочка, систолическое/диастолическое «кошачье мурлыканье» при стенозах; перкуторно – расширение границ сердца соответственно расширенным отделам; аускультативно – изменения ритмичности, силы, тембра, монолитности тонов, появление характерных для каждого порока шумов и т.д.).

Синдром сердечной недостаточности (острая либо хроническая, право- либо левожелудочковая, одышечно-цианотические приступы и т.д.) с характерными проявлениями.

Синдром хронической системной гипоксии (отставание в росте и развитии, симптомы барабанных палочек и часовых стекол и т.д.).

Синдром дыхательных расстройств (в основном при ВПС с обогащением малого круга кровообращения) [2, 4].

Существует 3 фазы течения врожденных пороков сердца:

Выявление врожденных пороков сердца осуществляется путем комплексного обследования. При осмотре ребенка отмечают окраску кожных покровов: наличие или отсутствие цианоза, его характер (периферический, генерализованный). При аускультации сердца нередко выявляется изменение (ослабление, усиление или расщепление) сердечных тонов, наличие шумов и пр. Физикальное обследование при подозрении на врожденный порок сердца дополняется инструментальной диагностикой – электрокардиографией (ЭКГ), фонокардиографией (ФКГ), рентгенографией органов грудной

клетки, эхокардиографией (ЭхоКГ).

ЭКГ позволяет выявить гипертрофию различных отделов сердца, патологическое отклонение ЭОС, наличие аритмий и нарушений проводимости, что в совокупности с данными других методов клинического обследования позволяет судить о тяжести врожденного порока сердца. С помощью суточного холтеровского ЭКГ-мониторирования обнаруживаются скрытые нарушения ритма и проводимости. Посредством ФКГ более тщательно и детально оценивается характер, длительность и локализация сердечных тонов и шумов. Данные рентгенографии органов грудной клетки дополняют предыдущие методы за счет оценки состояния малого круга кровообращения, расположения, формы и размеров сердца, изменений со стороны других органов (легких, плевры, позвоночника). При проведении ЭхоКГ визуализируются анатомические дефекты перегородок и клапанов сердца, расположение магистральных сосудов, оценивается сократительная способность миокарда.

При сложных врожденных пороках сердца, а также сопутствующей легочной гипертензии, с целью точной анатомической и гемодинамической диагностики, возникает необходимость в выполнении зондирования полостей сердца и ангиокардиографии [2, 4].

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)

Незаращение межпредсердной перегородки возникает за счет патологического развития первичной и вторичной межпредсердных перегородок и эндокардиальных валиков. Чаще дефект межпредсердной перегородки диагностируется в возрасте после 3 лет [3, 5].

Дефект локализуется в различных отделах межпредсердной перегородки. Первичный дефект межпредсердной перегородки (*ostium primum*) сочетается с аномалиями атриовентрикулярного канала и клапанов и приводит к раннему летальному исходу. Вторичный дефект межпредсердной перегородки (*ostium secundum*) локализуется в средней трети меж-

предсердной перегородки (область овального окна) и составляет 66% всех дефектов межпредсердной перегородки. Существуют также дефект венозного синуса (высокий дефект межпредсердной перегородки), дефект в области впадения нижней полой вены, отсутствие межпредсердной перегородки и др. Приблизительно у 25–30% взрослых имеется незаращение овального окна, не сопровождающееся какими-либо гемодинамическими нарушениями [1, 2].

Первичные ДМПП могут сопровождаться нарушениями сердечного ритма (НСР), такими как суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия и трепетание предсердий. Нарушения сердечного ритма на фоне ВПС отличаются резистентностью к антиаритмической терапии. Вторичные ДМПП имеют градацию по размерам дефекта: маленький дефект 5–6 мм называют межпредсердным сообщением. Открытое овальное окно не считается врожденным пороком сердца, не вызывает гемодинамических нарушений, не требует хирургической коррекции и встречается у 30% здоровых людей [1, 4].

Невыраженная аускультативная картина трактуется как персистирующие фетальные коммуникации. Признаки недостаточности кровообращения развиваются, как правило, значительно позже – на 1–3 годах жизни, когда происходит увеличение двигательной активности ребенка. Для ДМПП характерен слабый или среднеинтенсивный систолический шум с р. *тах* во II–III межреберье слева от грудины, который лучше всего выслушивать во сне. Со временем развивается акцент и/или расщепление II тона над легочной артерией. У детей появляется цианоза носогубного треугольника при физической нагрузке и одышка. Показатели физического развития у детей с ДМПП, как правило, соответствуют возрастной норме. Для пациентов раннего возраста характерны частые респираторные заболевания, сопровождающиеся бронхообструкцией. Признаки высокой легочной гипертензии развиваются поздно – к 16–25 годам [2, 3, 5].

Дефект межжелудочковой перегородки

В межжелудочковой перегородке выделяют 3 отдела:

- верхняя часть – мембранозная, прилегает к центральному фиброзному телу,
- средняя часть – мышечная,
- нижняя – трабекулярная.

Соответственно этим отделам называют и дефекты межжелудочковой перегородки, однако большинство из них имеют перимембранозную локализацию (до 80%). На долю мышечных ДМЖП приходится 20% [4].

По размерам дефекты подразделяют на большие, средние и малые. Для правильной оценки величины дефекта его размер надо сравнивать с диаметром аорты. Мелкие дефекты размером 1–2 мм, расположенные в мышечной части МЖП, называются болезнью Толочинова-Роже. Вследствие хорошей аускультативной картины и отсутствия гемодинамических нарушений для их характеристики уместно выражение: «много шума из ничего». Отдельно выделяют множественные большие дефекты МЖП, по типу «швейцарского сыра», имеющие неблагоприятное прогностическое значение [1, 4].

На первом месте в патогенезе стоит возникновение лево-правого шунта на уровне желудочков. Соответственно происходят расширение и гипертрофия правого желудочка, а потом и левого. Формируются легочная гипертензия, спазм и склерозирование легочных сосудов, дилатация ствола легочной артерии (реакция Эйзенменгера), изменяется сброс крови справа налево [1, 3].

Изолированный стеноз легочной артерии

Выделяют три основных варианта обструкции путей оттока:

- клапанный;
- подклапанный (инфундибулярный);
- надклапанный стеноз ствола легочной артерии.

Клапанный стеноз легочной артерии образуется за счет частичного или полного сращения створок пульмонального клапана по комиссурам. В результате дисплазии створок они утолщаются, становятся ригидными

и малоподвижными. Как правило, при клапанном стенозе в результате постоянного гемодинамического удара и турбулентного тока сильной струи крови, выходящей из суженного отверстия, происходит травматическое повреждение постстенотического участка ствола легочной артерии, его дистрофия, истончение и постстенотическое расширение. Правый желудочек концентрически гипертрофируется. Вторично гипертрофируется и дилатируется правое предсердие. При изолированном стенозе легочной артерии возникают гемодинамические нарушения в результате препятствия оттоку крови из правого желудочка, и формируется высокий градиент давления между ним и легочной артерией [2, 4].

Тетрада Фалло

Для этого порока характерны четыре признака поражения сердца: стеноз выводного отдела правого желудочка на различных уровнях, высокий дефект межжелудочковой перегородки, дэкстропозиция аорты и гипертрофия правого желудочка. Если имеется и дефект межпредсердной перегородки, то говорят о пентаде Фалло. Тетрада Фалло составляет 50–75% всех «синих» врожденных пороков сердца [2].

Нарушения гемодинамики при значительном стенозе и больших размерах дефекта заключаются в сбросе крови справа налево. При этом в желудочках приблизительно одинаковое давление. Декомпенсация правого желудочка, как правило, не наступает, а левый желудочек гипоплазируется. Если стеноз умеренный, то наблюдается лево-правый шунт и диагностируется «бледная» (ацианотическая) форма тетрады Фалло. Обеднение малого круга кровообращения приводит к морфологическим изменениям легочных сосудов и тромбообразованию в них.

В зависимости от особенностей клиники выделяют три фазы течения порока:

- I фаза – относительного благополучия (от 0 до 6 месяцев), когда состояние пациента относительно удовлетворительное, нет отставания в физическом развитии;

- II фаза – одышечно-цианотических приступов (6–24 мес.), для которой характерно большое число мозговых осложнений и летальных исходов;
- III фаза – переходная, когда клиническая картина порока начинает принимать взрослые черты.

При бледной форме ТФ течение и клинические признаки напоминают таковые при септальных дефектах [4].

Коарктация аорты

Коарктация аорты представляет собой выраженное сужение аорты. Место этого сужения в области перешейки дуги аорты, иногда в грудной или брюшной части. Относительно часто коарктация аорты сочетается с открытым артериальным протоком. Сужение может иметь вид перетяжки (тогда внутри сосуда обнаруживается мембрана с небольшим отверстием, однако может быть и полный перерыв дуги аорты) или тубулярного сужения на некотором протяжении. По отношению к ОАП коарктация аорты подразделяется следующим образом:

- Сужение проксимальнее места отхождения ОАП – предуктальная коарктация аорты;
- Сужение на уровне отхождения ОАП – юкстадуктальная коарктация аорты;
- Сужение дистальнее отхождения ОАП – постдуктальная коарктация аорты [1, 2].

Иногда коарктация располагается в атипичном месте – на уровне нижнего грудного отдела, диафрагмы или брюшной части. Кроме истинной КА возможны деформации аорты за счет удлинения и извилистости, однако просвет ее при этом не меняется и препятствия кровотоку нет. Такие отклонения в строении аорты называют «кинкингом».

Нарушения гемодинамики при этом пороке приходится на левый желудочек и способствуют его гипертрофии. Выше места сужения артериальное давление высокое, ниже – низкое. При сочетании постдуктальной коарктации аорты с открытым артериальным потоком формируется тяжелая легочная гипертензия [4].

При уходе за детьми с описываемой патологией крайне важна роль родителей.

Необходим специальный режим, включающий в себя:

- регулярные, длительные прогулки на свежем воздухе,
- выполнение специальных, рекомендованных лечащим врачом посильных физических упражнений,
- уменьшение объемов порций пищи, с одновременным увеличением количества кормлений. То есть, кушать нужно меньше, но чаще,
- самые маленькие дети, в обязательном порядке, должны получать грудное молоко: материнское или донорское.

Все без исключения дети с пороками сердца должны состоять на учете у специалиста кардиоревматолога, а также под постоянным наблюдением участкового педиатра. В течение первого года жизни малыша, кардиолог обследует его каждые 3 месяца. Кроме того, каждые полгода ребенку проводят электрокардиограмму. А рентгенологическое исследование – каждые 12–18 мес. Если состояние ребенка нестабильное, течение болезни тяжелое, осмотр проводится каждый месяц. Если наблюдается ухудшение состояния, ребенка помещают в стационар.

При малейшем изменении состояния ребенка, каких-то отклонений в здоровье, нужно сразу же сообщить о них доктору.

При наличии симптомов сердечной недостаточности, дети с данной патологией имеют освобождение от физических нагрузок в дошкольном учреждении или школьных занятий физкультурой. Но это должен определять кардиолог. Если никаких признаков сердечной недостаточности нет, то детям рекомендуют занятия лечебной физкультурой. Они проводятся в поликлинике под постоянным контролем врача.

Кроме того, нужно знать, что дети с пороком сердца обладают выраженной метеочувствительностью. Поэтому их организм негативно реагирует на резкие перемены погодных условий. Поэтому в жаркую погоду

они не должны находиться на улице. Также им противопоказано длительное пребывание на улице в морозную погоду.

Также, такие дети чрезвычайно восприимчивы к инфекционным заболеваниям. Поэтому любую инфекцию, которую обнаружили на осмотре врача, нужно незамедлительно лечить, чтобы не спровоцировать развитие осложнений со стороны сердца.

Нужно знать, что при данной патологии, ребенок должен правильно питаться. В его рационе должно быть достаточно полезных веществ, витаминов и минералов. Однако следует ограничить употребление соли. Суточное потребление жидкости также следует ограничить. В рацион ежедневно добавляйте изюм, курагу, чернослив и печеный в кожуре картофель. Эти продукты содержат калий, который так необходим для нормального функционирования сердечной мышцы.

Родителям нужно помнить, что ребенку с пороком сердца крайне важна спокойная домашняя обстановка. Не следует давить на него всевозможными ограничениями. Постоянные и строгие запреты способствуют его «уходу в болезнь».

При компенсированных пороках нужно в срок, но и с соответствующей осмотрительностью провести все профилактические прививки. Важно следить за возможностью развития эндокардита [3, 5].

Лечение

Лечение при большинстве врожденных пороков сердца оперативное. Операцию проводят в фазу относительной компенсации в специализированном стационаре чаще в один этап. Производят не только вмешательства на открытом сердце в условиях гипотермии, но и щадящие операции – рентгеноэндоваскулярное закрытие септальных дефектов, баллонную ангиопластику, эндопротезирование (аорты), стентирование, эмболизацию сосудов. Щадящие методики при некоторых пороках могут быть альтернативой большим кардиологическим операциям [1, 4].

Лечение ДМЖП подразумевает консервативную терапию сердечной

недостаточности и хирургическую коррекцию порока сердца. Консервативное лечение складывается из препаратов инотропной поддержки (симпатомиметики, сердечные гликозиды), мочегонных препаратов, кардиотрофиков. В случаях высокой легочной гипертензии назначаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – капотен или каптоприл. Оперативные вмешательства подразделяются на паллиативные операции (в случае ДМЖП – операция суживания легочной артерии по Мюллеру) и радикальную коррекцию порока – пластика дефекта межжелудочковой перегородки заплатой из листков перикарда в условиях искусственного кровообращения, кардиоплегии и гипотермии [4].

Консервативное лечение проводят при подготовке к операции и после нее (реабилитация). Оно включает следующие компоненты: щадящий (при сердечной недостаточности – постельный) режим; дозированная физическая нагрузка; полноценное дробное питание; аэротерапия и кислородное лечение при выраженных симптомах кислородной недостаточности; лекарственные препараты, влияющие на метаболические процессы в миокарде (калия и магния аспарагинат (например, аспаркам, панангин), инозин (например, рибоксин), кокарбоксилаза, витамины С и группы В), в возрастных дозах; средства, улучшающие реологические свойства крови и микроциркуляцию, например ксантинола никотинат 0,15 мг/кг/сут., витамин Е; адреноблокаторы (пропранолол 0,5–2 мг/кг/сут. в 3–4 приема) для предупреждения гипоксических кризов и как мембраностабилизаторы при аритмиях; сердечные гликозиды и диуретики назначают при острой или подострой сердечной недостаточности [2, 4].

В условиях поликлиники больные находятся под диспансерным наблюдением врача-кардиоревматолога, который проводит поддерживающее лечение (сердечные гликозиды в небольших дозах, курсы витаминов, АТФ, калия, глутаминовой кислоты) [2, 4]. ■

Список литературы находится в редакции

Бренды и генерики – мифы и реальность



И.А. Зупанец, Н.П. Безуглая
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

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.dagi.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», «блок-бастеры», «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-

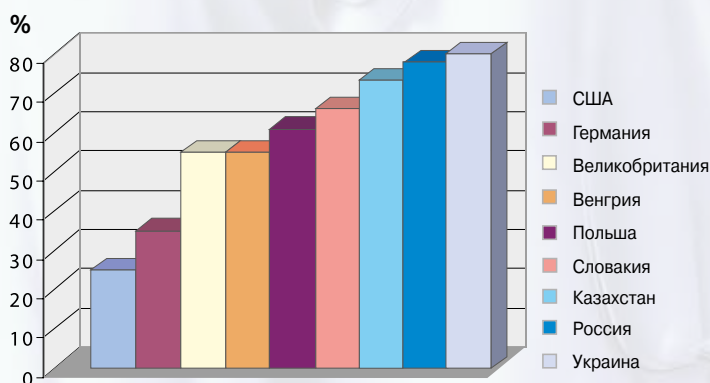


Рисунок. Доля генерических препаратов на фармацевтическом рынке разных стран

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 (klarитромицина) 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 расщеплении 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 доклинических 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 достаточно 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

Мужчины подвержены более высокому риску внезапной сердечной смерти

Согласно результатам субанализа Фремингемского исследования (Framingham Heart Study), риск внезапной сердечной смерти у мужчин любого возраста вдвое превышает таковой женщин. Ученые Медицинской школы Файнберга Северо-Западного университета (Northwestern University Feinberg School of Medicine), США, представили свои выводы на страницах «Journal of the American Heart Association». Наиболее повышенный риск внезапной сердечной смерти отмечали у лиц с высоким уровнем артериального давления и наибольшим количеством факторов сердечно-сосудистого риска.

Специалисты проанализировали данные 2785 женщин и 2294 мужчин без каких-либо признаков сердечно-сосудистой патологии, проходивших обследование в период 1948–2001 гг. Внезапной сердечной смертью считали смерть от ишемической болезни сердца, наступившую в течение 1 ч после появления симптомов при отсутствии каких-либо других возможных причин. Исследователи оценивали кумулятивный пожизненный риск развития внезапной сердечной смерти в возрасте 45; 55; 65 и 75 лет и оценивали 4 фактора риска ее развития: уровень артериального давления, общего холестерина, курение и сахарный диабет. В период исследования зарегистрировано 375 случаев внезапной сердечной смерти, большинство из которых в возрасте 70 лет.

Во всех возрастных категориях мужчины имели более высокий риск внезапной сердечной смерти по сравнению с женщинами.

Таблица. Оценка риска внезапной сердечной смерти по результатам Фремингемского исследования

Возраст, лет	Мужчины, % (95% доверительный интервал)	Женщины, % (95% доверительный интервал)
45	10,9 (9,4–12,5)	2,8 (2,1–3,5)
55	11,2 (9,9–12,6)	3,4 (2,7–4,1)
65	10,1 (8,7–11,5)	3,4 (2,7–4,2)
75	6,7 (5,3–8,1)	2,4 (1,7–3,1)

У участников с большим количеством факторов сердечно-сосудистого риска отмечали наиболее высокий риск внезапной сердечной смерти: при наличии ≥ 2 факторов у мужчин риск превышал 12% вне зависимости от их возраста. Наиболее весомым фактором риска для участников обоих полов всех возрастных категорий являлся уровень артериального давления. Так, у мужчин в возрасте 45 лет, принадлежащих к категории наиболее высокого уровня артериального давления (систолического – 160 мм рт. ст., диастолического – 100 мм рт. ст., или применяющие антигипертензивные препараты), повышение пожизненного риска внезапной сердечной смерти составило 16,3%.

Ограничениями исследования можно считать однородность выборки – все участники принадлежали к европеоидной расе, включение данных, касающихся исключительно летального исхода внезапной сердечной смерти при возможном наличии случаев успешной реанимации.

Hackethal V. (2016) Framingham: men at twice the risk of sudden cardiac death as women. *Medscape*, July 05 (http://www.medscape.com/viewarticle/865714#vp_1).

Анна Антонюк
www.umj.com.ua

Стимуляция блуждающего нерва значительно уменьшает выраженность симптомов ревматоидного артрита

Результаты клинического исследования, опубликованные в Трудах Национальной академии наук (Proceedings of the National Academy of Sciences), демонстрируют, что стимуляция блуждающего нерва при помощи имплантированного биоэлектрического приспособления достоверно уменьшает интенсивность симптомов ревматоидного артрита.

В исследовании 17 пациентам с активной фазой ревматоидного артрита провели хирургическое вмешательство с введением электрического приспособления для стимуляции блуждающего нерва. После чего в течение 84 дней измеряли степень ответа путем регистрации изменений при активации и деактивации стимулятора, используя для оценки шкалу активности заболевания с учетом уровня С-реактивного протеина (Disease Activity Score 28/C-Reactive Protein) и сложную стандартную шкалу для оценки активности ревматоидного артрита с учетом болезненности и отечности сустава, оценки самим пациентом активности заболевания. Некоторые из участников исследования не отвечали на предыдущее лечение, включающее применение биологических препаратов с различными механизмами действия.

Данные исследования свидетельствовали об ингибции продукции фактора некроза опухоли и достоверном уменьшении выраженности тяжести заболевания у пациентов с ревматоидным артритом под воздействием электрической стимуляции блуждающего нерва.

Таким образом, применение нейромодулирующих устройств может оказывать значительные преимущества у пациентов с ревматоидным артритом наряду с традиционными препаратами. Несмотря на то что текущее исследование было сконцентрировано на ревматоидном артрите, полученные данные могут помочь в разработке новых подходов для лечения при таких воспалительных заболеваниях, как болезнь Крона, Паркинсона, Альцгеймера и др.

Northwell Health (2016) Vagus nerve stimulation significantly reduces rheumatoid arthritis symptoms, study shows. *ScienceDaily*, 4 July (<http://www.sciencedaily.com/releases/2016/07/160704223410.htm>).

Анна Антонюк
www.umj.com.ua

**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, которые 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; головкружение, головная боль; гипертензия; диспепсия, боль в животе; повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы. 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 ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Конгресс Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2016

Последние данные касательно профиля безопасности и эффективности дабигатрана этексилата продемонстрировали низкий процент кровотечений и инсультов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий при рутинном лечении

Первые результаты Программы-Регистра GLORIA™-AF: была отмечена низкая частота возникновения инсультов, больших и угрожающих жизни кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП) на фоне приема дабигатрана этексилата [1]

GLORIA™-AF является одной из крупнейших всемирных программ-регистров, проводимых на сегодняшний день, по оценке применения пероральных антитромботических препаратов в реальной клинической практике [2]

Ингельхайм, Германия – Первые результаты Регистра GLORIA™-AF показывают, что лечение препаратом дабигатрана этексилат связано с низкой частотой возникновения инсульта, больших и угрожающих жизни кровотечений. Результаты обследования около 3000 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП) были представлены на сессии последних новостей науки на конгрессе ЕОК в 2016 г. в Риме, Италия [1]. Эти данные GLORIA™-AF вместе с большим объемом информации по профилю безопасности и эффективности дабигатрана этексилата касательно снижения риска инсульта соответствуют данным, опубликованным по недавним исследованиям, относительно оценки использования антикоагулянтов в ежедневной клинической практике [3–19].

Представленные данные из фазы II Регистра GLORIA™-AF описывают результаты 2937 пациентов, у которых впервые была диагностирована НКФП и которых наблюдали в течение двух лет [1]. Результаты показывают:

- Низкую частоту неблагоприятных событий у пациентов, получавших дабигатрана этексилат в реальной клинической практике: только у 1,12% пациентов, которых лечили дабигатрана этексилатом, развилось массивное кровотечение, и только у 0,54% наблюдалось угрожающее жизни кровотечение [1];
- Дабигатрана этексилат эффективно снижает риск развития инсульта у пациентов с НКФП: менее чем у 1% пациентов, получавших дабигатрана этексилат, развился инсульт (0,63%) [1, 20];
- Безопасность и эффективность дабигатрана этексилата сохраняется в течение более чем двух лет наблюдения за пациентом в рутинной практике [1].

«Исследования, такие как Регистр GLORIA™-AF, дополняют знания, полученные из результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, и помогают понять причинно-следственные связи на больших, более разноплановых популяциях пациентов, имеющих сопутствующие заболевания, которые лечатся в разных медицинских учреждениях», – считает Грегори Лип, профессор медицины в сфере сердечно-сосудистых заболеваний в университете Бермингемского центра сердечно-сосудистых заболеваний в Великобритании. «Результаты GLORIA™-AF вновь демонстрируют, что благоприятный профиль «польза-риск»

у дабигатрана, установленный в базовом клиническом исследовании III фазы RE-LY™, также отмечается и в рутинной клинической практике. Наблюдается соответствие данным из предыдущих крупных исследований в реальной мировой практике, включая анализ, проведенный в рамках программы Медикэр Управления по контролю качества продуктов и лекарственных препаратов США, а также недавно опубликованные результаты общенациональной базы данных службы здравоохранения Дании, каждое из которых проводилось независимо».

GLORIA™-AF является одной из крупнейших проводимых на сегодняшний день программ, посвященных изучению использования антитромботических препаратов в рутинной клинической практике по всему миру. В нее планируют включить до 56 000 пациентов с НКФП, а ее результаты смогут помочь врачам принимать решения касательно использования антитромботиков для профилактики инсульта. На сегодняшний день в программе-регистре GLORIA™-AF участвует более 34 500 пациентов [2, 21].

Берингер Ингельхайм проводит также ряд других исследований по изучению использования продуктов компании с антикоагулянтным эффектом в рутинной клинической практике: RE-COVERY DVT/PE™, глобальное наблюдательное исследование профилактики и лечения тромбообразования в нижних конечностях (тромбоз глубоких вен, ТГВ) и легких (тромбоэмболия легочной артерии, ТЭЛА) [22]. Недавно также было запущено исследование RE-VECTO, являющееся глобальной программой сбора данных касательно использования идаруцизумаба в клинической практике [23]. Идаруцизумаб является первым и единственным специфическим антагонистом новых пероральных антикоагулянтов, утвержденным на сегодняшний день для использования в неотложных ситуациях, когда необходимо купировать антикоагулянтный эффект дабигатрана этексилата [24, 25] он широко доступен и закуплен в более чем 5500 больницах по всему миру, включая более 2500 больниц в Европе [21].

Примечания редакторам о GLORIA™-AF (Глобальный Регистр Результатов Долгосрочного Лечения Пероральными Антитромботическими Препаратами у Пациентов с Фибрилляцией Предсердий)

GLORIA™-AF является одной из крупнейших всемирных программ-регистров, направленная на исследование долгосрочного применения антитромботической терапии в профилактике инсультов на фоне неклапанной фибрилляции предсердий в рутинных клинических условиях [2]. В Регистре оценивается, какие назначения делают доктора при лечении фибрилляции предсердий, а также факторы, которые влияют на их решения при этой патологии. Исследование состоит в сборе данных касательно долгосрочной безопасности и эффективности ряда антитромботических препаратов, включая варфарин, АСК (аспирин) и новые пероральные антикоагулянты для профилактики инсультов при фибрилляции предсердий, а также результатов лечения пациентов [2, 26].

В Программу-Регистр планируется включить до 56 000 пациентов, которым впервые диагностировали фибрилляцию предсердий с риском развития инсульта из более 2200 мест в 50 странах мира [2]. Исследование II фазы в рамках GLORIA™-AF началось после того, как первый из новых пероральных антикоагулянтов дабигатрана этексилат был утвержден в ноябре 2011 в США [21].

Более подробную информацию вы можете получить на интернет-странице: <https://www.gloria-af.com/public/about.html>

Индап®

индапамид

Свобода выбора
в контроле АД!

Не влияет
на уровень
липидов,
глюкозы

Выбор дозы и формы выпуска – УДОБСТВО ТИТРАЦИИ

Оказывает действие:

- ✓ Вазодилатирующее
- ✓ Снижение дисфункции эндотелия
- ✓ Снижение микроальбуминурии
- ✓ Увеличение выделения Na и Cl с мочой
- ✓ Регрессия гипертрофии левого желудочка
- ✓ В комбинации усиливает действие β-блокаторов, БКК, ИАПФ



Одна таблетка содержит 0,625 мг и 1,25 мг индапамида.

Одна капсула содержит 2,5 мг индапамида.

Показания к применению

Артериальная гипертензия

Способ применения и дозы

Индап® (таблетка и капсула) принимают по 0,625 мг; 1,25 мг; 2,5 мг 1 раз в сутки, утром до еды, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Индап® 0,625 мг применяется в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, Индап® 1,25 мг и 2,5 мг – в монотерапии и в комбинации. Максимальная суточная доза 2,5 мг, более высокие дозы усиливают диуретический эффект Индапа®.

Побочные действия

При приеме препарата возможны: макулопапулезная сыпь, тошнота, рвота, пурпура, утомляемость, головокружение, ортостатическая гипотензия, гипокалиемия, гипонатриемия, гиперурикемия, гипергликемия, гипохлоремия, возможны аллергические реакции.

Противопоказания

Тяжелые формы недостаточности функции почек, печени, гипокалиемия, повышенная чувствительность, дети до 18 лет, беременность и период лактации.

Лекарственные взаимодействия при одновременном применении Индапа®

- с препаратами лития – возможно повышение концентрации лития;
- с астемизолом, бепридиллом, эритромицином, галофантрином, сультопридом, терфенадином, винкамином – повышается вероятность возникновения полиморфной желудочковой тахикардии;
- с НПВС – возможно снижение антигипертензивного действия;

- с ингибиторами АПФ, баклофеном, трициклическими антидепрессантами – усиление антигипертензивного действия Индапа®;
- повышенный риск возникновения гипокалиемии при применении с амфотерицином В, глюко- и минералокортикоидами, тетраказактидом, сердечными гликозидами, слабительными средствами.

Особые указания

При длительном применении могут развиваться электролитные нарушения, рекомендуется контролировать уровень калия, натрия, мочевой кислоты в крови. Не влияет на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами.

Условия отпуска из аптек – по рецепту

Перед назначением и применением изучите инструкцию по медицинскому применению.

Производитель ПРО. МЕД. ЦС Прага а. о., Чешская Республика

За дополнительной информацией обращаться по адресу: TOO «PRO.MED. CS», г. Алматы, пр. Достык, 132, оф. 9, тел.: 8 (727) 260-89-36, факс: 8 (727) 260-89-36, e-mail: marketing@promed.cs, www.indap.ru

PK-ЛС-5N® 010136 от 07.06.2012 г. PK-ЛС-5N® 019762 от 26.03.2013 г. PK-ЛС-5N® 019763 от 26.03.2013 г. Разрешение на рекламу № 4527 от 28.12.2013 г.

PRO.MED.CS
Praha a. s.



Управляй эмоциями!

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния: нервозность, тревожные состояния легкой степени, переходящая усталость, незначительные 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

Дозировка только для взрослых и детей в возрасте старше 6 лет. Взрослые: по 6-8 таблеток в день, разделив их на 2-3 приема во время еды. Дети: по 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 ммоль/кг/сутки), то есть детям старше 6 лет (весом около 20 кг) по 4-6 таблеток в день, разделив их на 2-3 приема во время еды. Таблетки следует проглатывать целиком, заливая большим стаканом воды.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Диарея; абдоминальная боль; кожные реакции; аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Этот лекарственный препарат предназначен для взрослых и детей старше 6 лет. Беременность и период лактации. При необходимости магний может применяться при любом сроке беременности по назначению врача. Каждый компонент, магний или витамин В₆ индивидуально считается совместимым с лактацией. Принимая во внимание ограниченность доступных данных максимально рекомендуемая доза витамина В₆ в период лактации 20 мг/день.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта.

PK-ЛС-5-№019802 от 12.04.2013 действительно до 12.04.2018



SANOFI

www.sanofi.kz
 ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
 г. Алматы, ул. Фурманова 1875
 Тел: 8 (727) 244 50 96
 Факс: 8 (727) 258 25 96

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ