

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

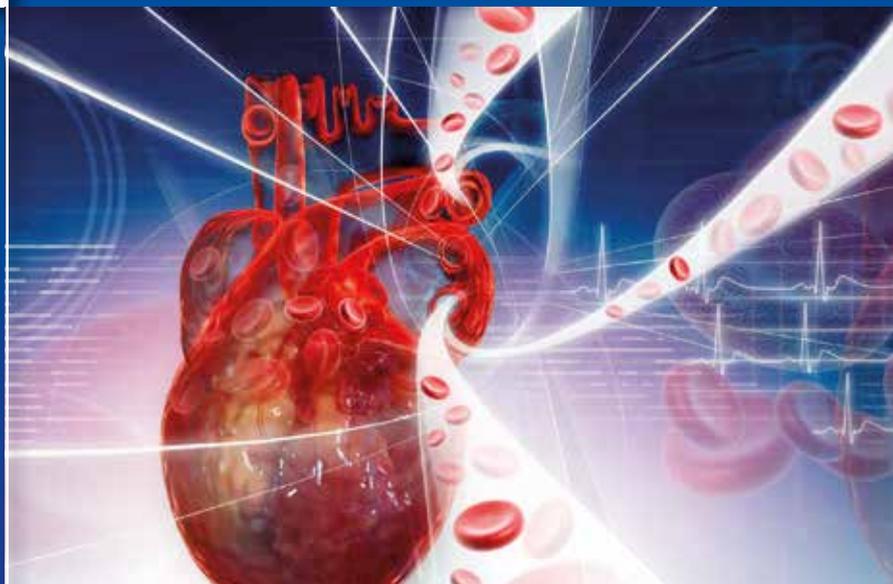
**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Острый коронарный
синдром без подъема
сегмента ST (нестабильная
стенокардия, инфаркт
миокарда без подъема
сегмента ST)**

**Европейские рекомендации
по управлению
дислипидемиями
и комментарии**

**Вторичная профилактика
неблагоприятных
сердечно-сосудистых
эпизодов у пациентов с ИБС**

**Лечение больных с АГ
в различных клинических
ситуациях в свете
современных рекомендаций**

**Аритмии при беременности:
возможные причины
и механизмы развития**



№1 (79), 2017

**Кардиология
Ревматология**



Бисоштад® Плюс

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
№351 от 15.05.2014.

Торговое название Бисоштад® Плюс
Международное непатентованное название Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 5 мг/12,5 мг и 10 мг/25 мг
Состав Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит **активные вещества**: бисопролола гемифумарат 5 мг или 10 мг, эквивалентно 4,24 мг или 8,49 мг бисопролола, гидрохлоротиазид 12,5 мг или 25 мг, **вспомогательные вещества**: кальция гидрофосфат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, **оболочка**: гидроксипропилметилцеллюлоза, диметилкон 350, полиэтиленгликоль 400, титана диоксид (Е 171), железа оксид красный (Е 172).

Описание Бисоштад® Плюс, таблетки, покрытые оболочкой, 5 мг/12,5 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, с гравировкой «В-Н» и «5-12» на одной стороне и риской на обеих сторонах
Бисоштад® Плюс, таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг/25 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета с коричневым оттенком, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, с гравировкой «В-Н» и «10-25» на одной стороне и риской на обеих сторонах

Фармакотерапевтическая группа Бета-адреноблокаторы в комбинации с тиазидами. Бета-адреноблокаторы селективные в комбинации с тиазидами. Бисопролол в комбинации с тиазидами.
Код АТХ С07ВВ07

Показания к применению Лечение эссенциальной гипертензии.

Способ применения и дозы Данные фиксировано-дозированные комбинации (Бисоштад® Плюс, 5 мг/12,5 мг и 10 мг/25 мг) показаны пациентам, у которых не удается достичь адекватного контроля над артериальным давлением приемом только бисопролола в дозировке 5 мг или 10 мг или только гидрохлоротиазидом в дозировке 12,5 мг или 25 мг.
Рекомендуется индивидуальный подбор дозы с учетом компонентов.

По клиническим показаниям может быть осуществлен переход от монотерапии к применению фиксированной комбинации.

Обычная стартовая доза составляет 5 мг бисопролола/12,5 мг гидрохлоротиазида в сутки, что соответствует 1 таблетке Бисоштад® Плюс, 5 мг/12,5 мг или – таблетки Бисоштад® Плюс, 10 мг/25 мг.

Рекомендуется индивидуальный подбор дозы. При необходимости доза может быть увеличена до 10 мг бисопролола/25 мг гидрохлоротиазида в сутки, что соответствует 2 таблеткам Бисоштад® Плюс, 5 мг/12,5 мг или 1 таблетке Бисоштад® Плюс, 10 мг/25 мг.

Пожилые пациенты В норме подбора дозы не требуется. Рекомендуется начать лечение с наименьшей дозы.

Пациенты с нарушениями функции печени и почек У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина >30 мл/мин.) и печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести специального подбора дозы не требуется. Однако у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней тяжести рекомендуется проведение мониторинга функции печени (см. раздел «Особые указания»). При сопутствующем нарушении функции почек или печени снижается выведение гидрохлоротиазида, поэтому целесообразно снижение дозы (см. раздел «Особые указания»).

Способ и продолжительность применения Таблетки следует проглатывать целиком, запивая жидкостью, во время завтрака. После длительного лечения – особенно при ишемической болезни сердца – следует проводить постепенную отмену препарата (принимая половинную дозу в течение 7–10 дней), т.к. резкая отмена может привести к острому ухудшению состояния пациента.

Побочные действия Описанные побочные действия препарата Бисоштад® Плюс связаны с его фармакологическими свойствами.
Лечение должно быть прекращено в следующих случа-

	Частые (>1% и <10%)	Нечастые (>0,1% и <1%)	Редкие (>0,01% и <0,1%)	Очень редкие (<0,01%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			лейкопения тромбоцитопения	агранулоцитоз
Нарушения метаболизма	<ul style="list-style-type: none"> увеличение триглицеридов и холестерина гипергликемия и глюкозурия гиперурикемия нарушения соотношения электролитов в крови (особенно гипокалиемия и гипонатриемия, ведущая к гипомагниемии и гипохлоремии, а также к гиперкальциемии) метаболический алкалоз 			
Нарушения нервной системы	<ul style="list-style-type: none"> усталость* утомляемость* головокружение* головная боль* 	<ul style="list-style-type: none"> нарушения сна депрессия 	<ul style="list-style-type: none"> кошмарные сновидения галлюцинации 	
Нарушения со стороны органов зрения			уменьшение выработки слезной жидкости (особенно у пациентов с контактными линзами) нарушения зрения	конъюнктивиты
Нарушения со стороны органов слуха			нарушения слуха	
Нарушения со стороны сердца		брадикардия	<ul style="list-style-type: none"> нарушения со стороны АВ водителя ритма ухудшение состояния при сердечной недостаточности 	
Васкулярные нарушения	ощущение холода или онемения в конечностях	ортостатическая гипотензия		
Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения		бронхоспазм у пациентов с бронхальной астмой или обструктивными заболеваниями дыхательных путей в анамнезе	аллергический ринит	
Нарушения со стороны ЖКТ	тошнота рвота диарея запоры	<ul style="list-style-type: none"> потеря аппетита боли в животе повышение уровня амилазы панкреатиты 		
Нарушения со стороны печени и желчных путей			<ul style="list-style-type: none"> повышение уровня ферментов печени (АЛТ и АСТ) гепатиты желтуха 	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки			реакции гиперчувствительности (зуд, сыпь, фотоаллергическая экзантема, пурпура, крапивница)	<ul style="list-style-type: none"> бета-блокаторы могут провоцировать псориаз или вызывать псориазоподобную сыпь алопеция кожная волчанка эритема
Нарушения со стороны мышечной мускулатуры, соединительной ткани и костей		мышечная слабость и судороги		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		повышение уровня креатинина в сыворотке и моче		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			нарушения потенции	

* – Подобные симптомы особенно характерны для начала лечения. Они всегда протекают в легкой форме и исчезают в течение 1–2 недель.

Примечание Клинические симптомы гипокалиемии: усталость, утомляемость, мышечная слабость, парестезии, парезы, апатия, адинамия гладкой мускулатуры, приводящая к запорам, метеоризм или кардиальная аритмия, паралич подвздошной кишки, нарушения сознания, кома и изменения на ЭКГ.

я: рефракторные нарушения электролитного баланса; ортостатические регуляторные нарушения; реакции гиперчувствительности; заметные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта; нарушения со стороны центральной нервной системы; панкре-

атит; изменения в клеточном составе крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения); острый холецистит; васкулит; ухудшения ранее диагностированной миопии; концентрация креатинина в сыворотке более 1,8 мг/100 мл или клиренс креатинина ≤30.

Противопоказания Гиперчувствительность к гидрохлоротиазиду и другим тиазидам, сульфонидам, бисопрололу или к другим компонентам препарата; острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; кардиогенный шок; атриовентрикулярная блокада 2-ой или 3-й степени (без водителя ритма); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; брадикардия менее 60 уд./мин. до начала лечения; поздние стадии периферической артериальной окклюзионной болезни и синдром Рейнауда; тяжелая форма бронхиальной астмы или тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких; метаболический ацидоз; рефрактерная гипокалиемия; тяжелая форма гипонатриемии; гиперкальциемия; тяжелые нарушения функции почек с олиго- или анурией (клиренс креатинина <30 мл/мин. и/или уровень креатинина в сыворотке >1,8 мг/100 мл); острый гломерулонефрит; тяжелые нарушения функции печени, включая прекому и кому; нелеченная феохромоцитома (см. раздел «Особые указания»); беременность и период лактации; одновременное применение флоктафенина и сультоприда (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»); детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Общая информация Изменение уровня калия в сыворотке может отражаться на действии других лекарственных средств.

Противопоказанные комбинации Флоктафенин: Бисоптад[®] Плюс может подавлять компенсаторные кардиоваскулярные реакции до флоктафенин-индуцированной гипотонии или шока.

Сультоприд: совместное применение с бисопрололом может привести к повышению риска развития вентрикулярной аритмии.

Нерекомендуемые комбинации Антагонисты кальция, такие как верапамил и, в меньшей мере, дилтиазем: оказывают негативное влияние на сократимость миокарда и атриовентрикулярную проводимость. Внутривенное применение верапамила у пациентов, получающих лечение бета-блокаторами, может привести к выраженной гипотонии и атриовентрикулярной блокаде.

Клонидин: повышает риск «гипертонии отмены», а также значительно снижает частоту сердечных сокращений и оказывает негативное влияние на проводимость сердечной мышцы. Клонидин не должен резко отменяться пока, за несколько дней до этого, не будет отменена комбинация бисопролола фумарат/гидрохлоротиазид. Это может сопровождаться пошаговой отменой клонидина.

Ингибиторы моноаминоксидазы (за исключением ингибиторов МАО-В): усиливают гипотензивное действие бета-блокаторов, но также повышается и риск развития гипертонического криза.

Литий: Бисоптад[®] Плюс может усиливать кардиотоксическое и нейротоксическое действие лития путем уменьшения его экскреции.

Следующие лекарственные средства, не обладающие антигипертензивным действием, могут вызывать мерцательную аритмию: астемизол, эритромицин при внутривенном введении, галофантрин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин.

В случае гипокалиемии используют лекарственные средства, не вызывающие мерцательную аритмию.

Комбинации, которые должны применяться с осторожностью Антагонисты кальция, такие как производные дигидропиридина (например, нифедипин): повышается риск развития гипотонии, особенно в начале лечения. У пациентов с латентной сердечной недостаточностью совместное применение с бета-блокаторами может привести к ухудшению состояния.

Ингибиторы АПФ (например, каптоприл, эналаприл): повышается риск резкого снижения артериального давления. Антиаритмические лекарственные средства I класса (например, дигопирамид, хинидин): могут оказывать влияние на проводимость атриовентрикулярного узла и увеличивать негативное инотропное действие.

Антиаритмические лекарственные средства III класса (например, амиодарон): могут оказывать эффект на время проводимости атриовентрикулярного узла.

Антиаритмические лекарственные средства центрального действия могут вызывать мерцательную аритмию: лекарственные средства класса IA (хинидин, дигопирамид), амиодарон, солалол. Необходимо проводить профилактику, а при необходимости, коррекцию гипокалиемии. Проводят мониторинг QT-интервала. В случае развития мерцательной аритмии антиаритмические препараты не назначают (в этом случае следует принять решение о применении электрического водителя ритма).

Парасимпатомиметики (включая такрин): могут увеличивать время проводимости атриовентрикулярного узла. Резерпин, альфа-метилдопа, гуанфацин или клонидин могут привести к существенному снижению кровяного давления, ритма сердца или к замедлению сердечной проводимости.

Другие бета-блокаторы, включая глазные капли, могут привести к суммированию эффектов.

Инсулин и оральные антидиабетические препараты: снижение интенсивности сахароснижающего действия. Бло-

када β-адренорецепторов может приводить к скрытому течению симптомов гипокалиемии.

Анестетики: купирование рефлекторной тахикардии и повышение риска развития гипотонии. Продолжительная β-блокада снижает риск развития аритмии при проведении интубации. Анестезиологи должны быть проинформированы о том, что пациент получает бета-блокаторы (например, бисопролол).

Сердечные гликозиды: пролонгирование времени атриовентрикулярной проводимости. При гипокалиемии и/или гипомagneмией, развившейся вследствие терапии Бисоптадом[®] Плюс может повыситься чувствительность миокарда к сердечным гликозидам, что ведет к потенцированию их эффектов и развитию побочных эффектов. Препараты, ингибирующие синтез простагландинов: снижение гипотензивного эффекта. Назначение больших доз салицилатов может привести к развитию токсического действия салицилатов на центральную нервную систему. У пациентов, с развившейся гиповолемией, совместное назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) может привести к развитию острой почечной недостаточности.

Производные эрготамина: обострение периферических циркуляторных нарушений.

Симпатомиметики: комбинация с бисопрололом может привести к снижению эффекта обоих препаратов. Для лечения аллергических реакций могут потребоваться более высокие дозы эпинефрина.

Трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины, также, как и другие антигипертензивные препараты: повышение антигипертензивного эффекта.

Рифамицины: препараты, влияющие на метаболизм ферментов печени, могут несколько уменьшить период полувыведения бисопролола. В норме подбора дозы не требуется.

Совместное применение с бисопрололом фумаратом/гидрохлоротиазидом может привести к снижению эффекта препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты. Одновременное применение Бисоптада[®] Плюс и глюкокортикоидов, АКГТ, карбонкосола, амфотерицина В, фуросемида или лаксативов может привести к увеличению потерь калия.

Эффект курареподобных мышечных релаксантов может быть потенцирован или пролонгирован бисопрололом фумаратом/гидрохлоротиазидом.

Цитостатики (например, циклофосфамид, флуорOURAUЦИЛ, метотрексат): может ожидать повышение токсического влияния на костный мозг.

Холестирамин, холестилол: снижают абсорбцию гидрохлоротиазида, компонента комбинации бисопролола фумарат/гидрохлоротиазид.

Метилдопа: в редких случаях наблюдался гемолиз, связанный с образованием антител к гидрохлоротиазиду. Также следует соблюдать осторожность при одновременном приеме с оральными антикоагулянтами (тиазиды могут уменьшить антитромботический эффект) и пробенцидом (снижение диуретического действия).

Обоснованные комбинации Мефлокин: повышается риск брадикардии.

Особые указания Пациенты с любым из ниже перечисленных состояний должны проходить лечение под тщательным контролем врача: сердечная недостаточность (у пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью лечение должно быть начато с монотерапии бисопролола фумаратом, с использованием специальной фазы подбора дозы); бронхоспазм (бронхиальная астма, обструктивные заболевания дыхательных путей); одновременная терапия ингаляторами анестетиками; сахарный диабет с большими колебаниями уровня глюкозы в крови (симптомы гликемии могут быть скрыты); жесткая диета; текущая десенсибилизирующая терапия; AV блокада 1-ой степени; стенокардия Принцметала; периферическая артериальная окклюзионная болезнь (состояние пациента может ухудшиться, особенно в начале лечения); гиповолемия; снижение функции печени; подагра.

При бронхиальной астме или других хронических легочных заболеваниях необходимо проводить одновременную бронходилатационную терапию. Изредка у пациентов с астмой может наблюдаться повышение резистентности дыхательных путей, поэтому может потребоваться увеличение дозы β₂-стимуляторов.

Так как гидрохлоротиазид является компонентом пролонгированного действия, продолжительное применение Бисоптада[®] Плюс может привести к нарушениям электролитного и водного баланса, особенно гипокалиемии и гипонатриемии, ведущей к гипомagneмией и гипохлоремии, а также гиперкальциемии.

Гипокалиемия приводит к развитию тяжелых аритмий, мерцательной аритмии, которые могут быть смертельными. Вследствие развития нарушений электролитного и водного баланса может развиваться метаболический алкалоз. Также как и другие бета-блокаторы, бисопролол может повышать чувствительность к аллергенам, и тем самым делать течение анафилактических реакций более тяжелым. Лечение адреналином может не дать ожидаемого терапевтического эффекта.

Пациентам с псориазом или имеющим в анамнезе псориа-

аз, лечение бета-блокаторами (т.е. бисопрололом) должно назначаться только после тщательной оценки пользы и риска.

Пациентам с феохромоцитомой бета-блокаторы (т.е. бисопролол) должны назначаться после проведения блокады альфа-рецепторов.

Терапия бета-блокаторами (т.е. бисопрололом) может привести к скрытому течению тиреотоксикоза.

Лечение бета-блокаторами (например, бисопрололом) не следует резко прерывать. Для более подробной информации см. раздел 4.2.

У пациентов с желчнокаменной болезнью может наблюдаться острый холецистит.

У пациентов, страдающих подагрой, следует проводить регулярный мониторинг плазменного уровня уратов, т.к. гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты.

Примечание Во время долговременной терапии Бисоптадом[®] Плюс необходимо проводить регулярный мониторинг электролитов в сыворотке (особенно калия, натрия, кальция), креатинина и мочевины, уровня липидов в сыворотке (холестерола и триглицеридов), мочевой кислоты, а также уровня глюкозы.

Во время терапии Бисоптадом[®] Плюс пациенты должны получать достаточное количество жидкости и пищу, богатую калием (например, бананы, овощи, орехи), для компенсации повышенных потерь калия. Потери калия могут быть уменьшены или предотвращены одновременным приемом калийсберегающих диуретиков.

Применение в педиатрии В связи с отсутствием опыта применения комбинации бисопролола фумарат/гидрохлоротиазида в педиатрической практике, использование у детей препарата Бисоптад[®] Плюс не рекомендуется.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Бисоптадом[®] Плюс не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами.

При исследовании, проводившемся на пациентах с коронарной болезнью сердца, выявлено, что бисопролол не нарушает способность управлять автомобилем. Однако, в силу индивидуальных реакций на лекарственные препараты, способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами может быть нарушена. Это следует учитывать особенно в начале лечения, при смене препарата, а также при сочетании с алкоголем.

Передозировка

Симптомы: брадикардия, гипотония, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и нарушения проводимости на ЭКГ.

Лечение: симптоматическое. Брадикардия, появляющаяся при передозировке, купируется атропином (1–2 мг внутривенно), изопrenalином или временным применением кардиостимулятора. При снижении артериального давления проводят внутривенное введение жидкостей и, при необходимости, назначают препараты, суживающие сосуды, такие как катехоламины. При бронхоспазме назначают теofilлин, производные теofilлина или β-миметики.

Если после передозировки прошло не более 2-х часов, то пациенту необходимо дать активированный уголь и провести промывание желудка. Необходимо осуществлять контроль сердечного ритма, кровяного давления, электролитного баланса и баланса глюкозы. Гемодиализ не существенно повышает выведение бисопролола.

Форма выпуска и упаковка По 10 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 не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек По рецепту.

Производитель ШТАДА Вьетнам Джойнт Ко. Лтд, Туан, Вьетнам

Владелец регистрационного удостоверения ШТАДА Арцаймитель АГ Штадаштрассе 2–18 D-61118 Бад Вилбел, Германия телефон: +49 6101 603-0 телефакс: +49 6101 603-259 веб сайт: <http://www.stada.de>

Адрес организации, принимающей на территории РК претензии от потребителей по качеству продукции (товара): Представительство ОАО «Нижфарм» 050043, Республика Казахстан, г. Алматы, мкр. Хан-Тангри, 556 тел.: +7 (727) 22-22-100 факс: +7 (727) 398-64-95 e-mail: almaty@stada.kz

STADA

Уважаемые читатели!

Первый в наступившем году номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» мы посвящаем кардиологии и ревматологии.

На страницах журнала вы можете ознакомиться с Клиническим протоколом диагностики и лечения: Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, одобренный в июне 2016 года.

Артериальная гипертензия (АГ) является самостоятельным заболеванием, а также фактором риска всех хронических неинфекционных болезней. Влияние АГ на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность выше, чем у любого другого фактора риска.

В Клубе кардиологов поднимается проблема контроля артериального давления антигипертензивными препаратами второго ряда.

В Клубе ревматологов вы можете найти ответ на вопрос «Как вести больного ревматоидным артритом после достижения ремиссии?».

Очень актуальна статья о том, какие исследования являются основой современной доказательной медицины в оценке эффективности и безопасности лекарственных средств в области кардиологии. Делается вывод, что альтернативы РКИ нет.

Для практических врачей будут полезны материалы, касающиеся опыта применения различных препаратов при хронической ишемической болезни сердца, в профилактике и лечении инфаркта миокарда, у пациентов с ИБС.

Желаем вам, приятного и познавательного чтения!

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz.

Приглашаем вас принять участие в X Международном Конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан» – 2017.

Конгресс будет проходить в следующих городах Казахстана:

11 апреля – г. Кызылорда, 13–14 апреля – г. Караганда,

19 апреля – г. Уральск, 21 апреля – г. Актобе,

26 апреля – г. Усть-Каменогорск, 28 апреля – г. Павлодар

С уважением, Дуйсева Гульмира



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. Дуйсева 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)
Тоxtарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нуртолкын

Журналисты:
Гленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

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

Журнал не для продаж.

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST)..... 6

Ключевые положения новых (2016 год) Европейских рекомендаций по управлению дислипидемиями и комментарии. *М.Г. Бубнова* 34

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Казахстанский Экспертный совет по применению инновационного препарата анаболического действия Форстео® (терипаратид) в лечении тяжелого остеопороза.
Г.Х. Габдулина, Т.Ф. Косенко, Ш.А. Баймагамбетов..... 44

ОБЗОРЫ

Ревматологические маски инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека. *М.З. Каневская* 50

Лечение больных с АГ в различных клинических ситуациях в свете современных рекомендаций. *В.Б. Мычка* 56

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Аритмии при беременности: возможные причины и механизмы развития.
Р.И. Стрюк, Д.У. Шоикимова, И.В. Борисов 61

Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств. *С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко* 65

Влияние мельдония (Вазопро) на безболевою ишемию миокарда у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. *Л.И. Кардашевская, Е.С. Михайличенко* 73

Фармакоэкономическая целесообразность двойной антитромбоцитарной терапии с использованием ацетилсалициловой кислоты и тикагрелора при вторичной профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых эпизодов у пациентов с ИБС в условиях системы здравоохранения Республики Казахстан. *А.Е. Гуляев, Б.А. Ермакбаева, С.К. Жаугашева* 81

КЛУБ КАРДИОЛОГОВ: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Контроль артериального давления антигипертензивными препаратами второго ряда.
Р.К. Альмухамбетова, А.Т. Кодасбаев, Д. Өтепбергел, К.К. Рахат, Д.Н. Сәдуақас, Е.Н. Сергеева 92

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Опыт применения 2-х генно-инженерных биологических препаратов в лечении гранулематоза с полиангиитом (клинический случай). *И.С. Буряк, К.Ю. Волков, А.К. Юркин, А.И. Жигулина* 94

КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ: РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Как вести больного ревматоидным артритом после достижения ремиссии? *Д.Е. Каратеев* 100

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Современные препараты АСК в профилактике и лечении инфаркта миокарда.
В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, Д.А. Меднова 108

НОВОСТИ 114

Клинический протокол диагностики и лечения: Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST)

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 ХБП
- 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 литературы

2. **Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9** (в случае количества кодов более 5 – выделить в приложение к клиническому протоколу):

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
I20.0	Нестабильная стенокардия		
I21.4	Острый субэндокардиальный инфаркт миокарда		
I21.9	Острый инфаркт миокарда неуточненный		

3. **Дата пересмотра протокола:**
12 мая 2016 год.

4. **Пользователи протокола:** кардиологи, реаниматологи, интервенционные кардиологи/рентггенхирурги, кардиохирурги, терапевты, врачи и фельдшеры скорой медицинской помощи, врачи общей практики и других специальностей. В процессе принятия клинических решений следует учитывать индивидуальные особенности и, в отдельных случаях, предпочтения пациента, а также надлежащие правила по использованию лекарственных средств и медицинского оборудования.

5. **Категория пациентов:** взрослые.

6. **Шкала уровня доказательности:**
Соотношение между степенью убедительности доказательств и видом научных исследований

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества.	Рекомендуется/показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности.	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезными или эффективными, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

7. Определение:

Острый коронарный синдром (ОКС) – клиническое состояние, отражающее период обострения ишемической болезни сердца (ИБС), ведущим симптомом которого является боль в грудной клетке, инициирующая определенный диагностический и терапевтический каскад, начиная с регистрации ЭКГ, на основании изменений которой дифференцируются 2 группы пациентов: с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST.

8. Классификация:

1. Пациенты с острой стойкой болью в грудной клетке и стабильной элевацией сегмента ST на ЭКГ (>20 мин.) относятся к группе ОКС с подъемом сегмента ST, что отражает наличие острой тотальной окклюзии коронарной артерии. Основой лечения таких пациентов является немедленная реперфузия фармакологическая или методом первичной ангиопластики/стентирования (инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST рассматривается в отдельном протоколе).

2. Пациенты с острой болью в грудной клетке, но без элевации сегмента ST на ЭКГ относятся к группе ОКС без подъема сегмента ST, что отражает на-

личие преходящей частичной окклюзии коронарной артерии или дистальной эмболизации фрагментами тромба или поврежденной бляшки. Изменения на ЭКГ могут быть в виде преходящей элевации сегмента ST (<20 мин.), постоянной или преходящей депрессии сегмента ST, инверсии, нивелировании или псевдонормализации зубца Т или ЭКГ может быть нормальной.

Формы ОКСбпST:

Основным в ведении пациентов с ОКСбпST на всех этапах оказания помощи является наряду с диагностикой постоянная стратификация риска развития кардиальных осложнений. В итоге в исходе ОКСбпST дифференцируются две клинические формы:

1. **Нестабильная стенокардия** – острая ишемия миокарда, тяжесть и продолжительность которой недостаточны для развития некроза миокарда (нет диагностически значимых повышений уровней тропонина).

2. **Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST** – острая ишемия миокарда, тяжесть и продолжительность которой приводит к некрозу миокарда.

Классификация нестабильной стенокардии (ESC/ACCF/АНА/WHF, 2007):

- Впервые возникшая стенокардия (впервые возникшая стенокардия II-III функционального класса по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, длительностью не более 2 месяцев).
- Прогрессирующая (прогрессирование ранее стабильной стенокардии, по крайней мере до III функционального класса, возникшее в последние 2 месяца).
- Ранняя постинфарктная стенокардия (до 2 недель от развития ИМ).
- Вазоспастическая стенокардия Принцметала.

Таблица 1. Классификация типов инфаркта миокарда (ESC/ACCF/АНА/WHF, 2012)

Типы	Характеристика
1 тип	Спонтанный разрыв, изъязвление/эрозирование или расслоение атеросклеротической бляшки, ведущее к последующему интракоронарному тромбозу в одной или нескольких артериях, резкому ограничению кровотока ниже поврежденной бляшки или дистальной тромбоцитарной эмболизации с последующим развитием некроза сердечной мышцы. Возможно как на фоне имеющейся ИБС, так и в редких случаях, при непораженных коронарных артериях.
2 тип	Ситуации, когда повреждение миокарда обусловлено иными причинами, не относимыми к ИБС, например, эндотелиальной дисфункцией, спазмом коронарных артерий, эмболизацией коронарных артерий, тахи-/брадиаритмиями, анемией, дыхательной недостаточностью, системной гипотонией, гипертензией в сочетании с гипертрофией миокарда левого желудочка и без нее.
3 тип	Внезапная сердечная смерть в сочетании с симптомами, позволяющими заподозрить ишемию миокарда, подтвержденную ишемическими изменениями на ЭКГ, вновь зарегистрированной блокадой ЛНПП, в тех случаях, когда смерть произошла до момента взятия анализа крови на маркеры некроза миокарда, до повышения их титров до диагностического уровня и во всех других случаях, когда анализ крови не был взят.
4а тип	Инфаркт миокарда, связанный с ЧКВ, диагностируется при определении повышенного уровня тропонина выше 5×99 перцентиле ВГН у пациентов с нормальным исходным уровнем, либо нарастания его титра на 20% (при исходно повышенном уровне) и более от исходных значений. Дополнительным критерием диагноза служит: (1) клиника стенокардии, (2) симптомы ишемии на ЭКГ, БЛНПП, (3) окклюзия коронарной артерии по данным ангиографического исследования, феномен замедленного контрастирования в симптом-связанной артерии, дистальная эмболизация коронарного русла, (4) визуализация зон аномального движения стенок сердца.

4b тип	ИМ ассоциированный, связанный с тромбозом ранее установленного стента, подтвержденный с помощью коронароангиографии либо аутопсии в сочетании с клиническими симптомами ишемии миокарда и типичной динамикой кардиоспецифических ферментов
5 тип	ИМ, ассоциированный с операцией коронарного шунтирования, устанавливается на основании определения повышенного уровня тропонина, либо нарастания его титра на 20% и более от исходных значений. Дополнительным критерием служат появление патологического зубца Q на ЭКГ, вновь зарегистрированная БЛНПГ, ангиографически подтвержденная окклюзия шунта или нативной артерии, визуализация нового участка нежизнеспособного миокарда или новых очагов нарушения движения стенок, либо появление новых зон гипокинезии и акинезии

По глубине поражения: ИМспST, ИМбпST.

По локализации: передне-перегородочный, передне-верхушечный, передне-боковой, передний распространенный, нижний, нижне-боковой, задне-базальный, высокий передний и их сочетания.

По стадиям: острая, подострая, восстановления.

По тяжести течения ИМ: классификация острой СН по Killip.

Таблица 2. Классификация острой сердечной недостаточности по Killip

Класс	Характеристика
I	Нет сердечной недостаточности.
II	Влажные хрипы <50% легочных полей, III тон, легочная гипертензия.
III	Влажные хрипы >50% легочных полей. Отек легких
IV	Кардиогенный шок

9. Диагностика и лечение на амбулаторном уровне:

Основной целью амбулаторного этапа при обращении пациента с ОКСбпST является диагностика и незамедлительная транспортировка в профильный стационар.

1) Диагностические критерии

Жалобы и анамнез. Клинические проявления ОКСбпST:

- **Продолжительная (>20 мин.) ангинозная боль в грудной клетке в покое:** типичная боль в области сердца характеризуется дискомфортом или тяжестью за грудиной (стенокардия), иррадиирующей в левую руку, шею или челюсть, которая может быть преходящей (обычно продолжается несколько минут) или более длительной. Боль может сопровождаться потливостью, тошнотой, болью в животе, одышкой и обмороком. Нередко отмечаются атипичные проявления, такие как боль в эпигастральной области, диспепсия или изолированная одышка. Атипичные симптомы чаще отмечаются у пациентов пожилого возраста, у женщин, больных сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью или деменцией.
- **Впервые возникшая стенокардия напряжения (II или III ФК) (CCS)** с анамнезом заболевания 1–2 месяца с тенденцией к прогрессированию

клинической симптоматики. Приступы могут возникать при физической нагрузке и оставаться первое время относительно стереотипными, в других случаях приступы стенокардии быстро нарастают по частоте и интенсивности, вплоть до спонтанных приступов с длительностью от 5 до 15 минут и более.

- **Прогрессирующая стенокардия напряжения, по крайней мере, до III ФК:** нарастание тяжести приступов стенокардии с прогрессирующим снижением толерантности к физической нагрузке, расширение зоны болей и их иррадиации, удлинение продолжительности приступов, снижение эффективности нитроглицерина, появление новых сопутствующих симптомов (одышки, перебоев в сердце, слабости, страха и т.д.).
- **Ранняя постинфарктная стенокардия** развившаяся в пределах 2-х недель после ИМ.

Пациент с прогрессирующей или с впервые возникшей стенокардией давностью в несколько часов или суток потенциально намного более угрожаем в отношении развития ИМ или ВСС, чем пациент с аналогичными жалобами у которого нарастание симптомов произошло в последние 2–4 недели или менее 8 недель.

Пожилой возраст, мужской пол, семейный анамнез ИБС, диабет, гиперлипидемия, гипертензия, почечная недостаточность, предшествующее проявление ИБС, так же как поражения периферических и сонных артерий, повышают вероятность наличия ОКСбпST. Состояния, которые могут усугубить или ускорить развитие ОКСбпST, включают анемию, инфекции, воспалительный процесс, лихорадку, метаболические или эндокринные (в особенности щитовидной железы) нарушения.

Физикальное обследование больных с подозрением на ОКСбпST малоинформативно. Признаки сердечной недостаточности, гемодинамической или электрической нестабильности требуют быстрой диагностики и лечения. Аускультация сердца может выявить систолический шум вследствие ишемической митральной регургитации, которое ассоциировано с плохим прогнозом. Редко систолический шум может указывать на механическое осложнение (например, отрыв папиллярных мышц или дефект межжелудочковой перегородки) подострого и, возможно, недиагностированного ИМ.

Физикальное обследование может выявить признаки некоронарных причин болей в грудной клетке (на-

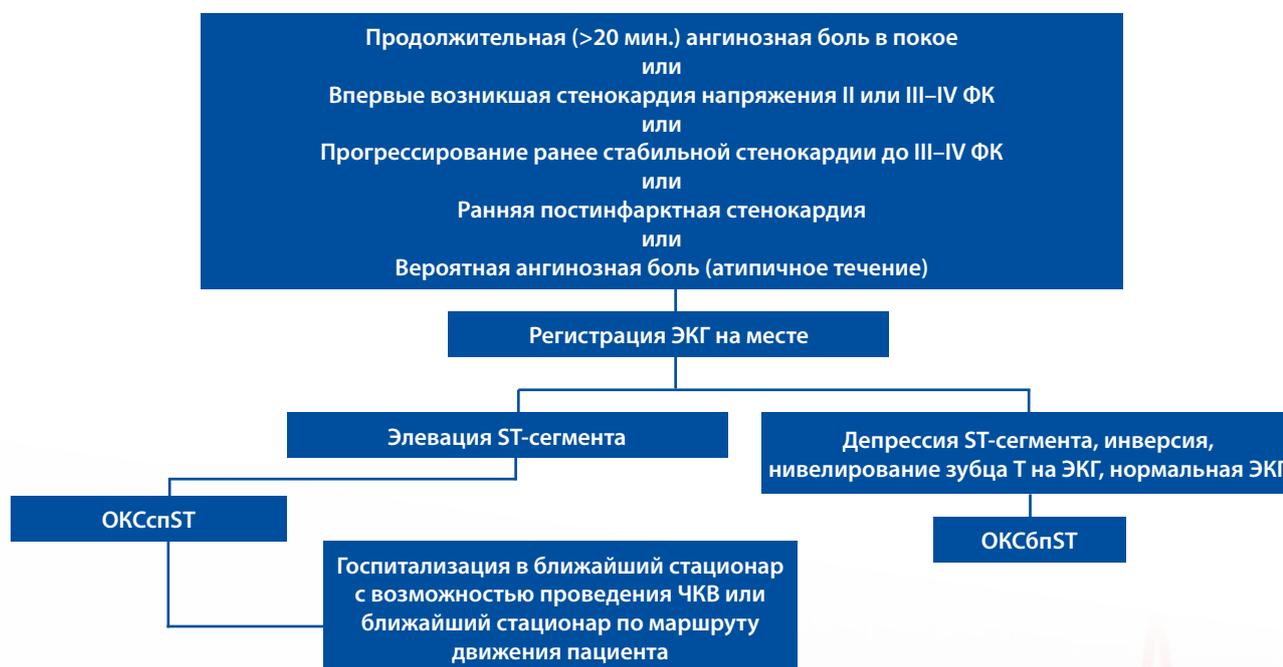
пример, ТЭЛА, острый аортальный синдром, миокардит, аортальный стеноз) или экстракардиальной патологии (например, пневмоторакс, пневмония или заболевания опорно-двигательного аппарата). В данном случае, наличие боли в грудной клетке, которая может быть воспроизведена пальпацией грудной клетки, имеет относительно высокую отрицательную предсказательную ценность для ОКСбпСТ. Согласно проявлениям, абдоминальные расстройства (например, спазм пищевода, эзофагит, язва желудка, холецистит, панкреатит) также могут рассматриваться в плане дифференциальной диагностики. Разница АД между верхней и нижней конечностями или между руками, нерегулярный пульс, расширение яремных вен, шумы в сердце, шум трения плевры, боль, воспроизводимая пальпацией грудной клетки или живота, предполагают постановку альтернативного диагноза. Бледность, потливость или тремор рук могут указывать на такие состояния, как анемия и тиреотоксикоз.

Лабораторные исследования: (в т.ч. определение уровня тропонина) на амбулаторном этапе возможны, но нецелесообразны.

Инструментальные исследования: ЭКГ покоя в 12 отведениях – это первый метод диагностики, который используют при подозрении на ОКСбпСТ. ЭКГ

следует зарегистрировать в течение первых 10 мин. после обращения, и она должна быть незамедлительно интерпретирована опытным специалистом. Для ОКСбпСТ характерны депрессия или преходящий подъем сегмента ST и/или изменения зубца Т, в более чем трети случаев ЭКГ может быть нормальной. Если стандартные отведения не являются информативными, а пациент имеет симптомы, указывающие на продолжающуюся ишемию миокарда, должны быть записаны дополнительные отведения. Оклюзия левой огибающей артерии или ИМ правого желудочка могут быть обнаружены только в отведениях V7–V9 и V3R–V4R, соответственно. У пациентов с соответствующими признаками и симптомами выявление стойкого подъема сегмента ST указывает на наличие ИМспСТ, требующее немедленной реваскуляризации. Важное значение имеет сравнение данной ЭКГ с предыдущими, особенно у пациентов с изменениями на ЭКГ. Рекомендовано регистрировать ЭКГ в 12 отведениях в случае сохранения или появления повторных симптомов. У пациентов с блокадой ножек пучка Гиса или ритмом электрокардиостимулятора ЭКГ не помогает в диагностике ОКСбпСТ. В затруднительных случаях в целях дифференциальной диагностики возможно проведение ЭхоКГ.

2) Диагностический алгоритм: (схема)



Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований: нет.

3) **Тактика лечения.** Тактика лечения на догоспитальном этапе направлена на своевременную диагностику ОКС, оказание неотложной помощи, предотвращение развития осложнений, транспортировка в профильную клинику.

Немедикаментозное лечение: нет.

Медикаментозное лечение. Первичные терапевтические мероприятия:

1. **Оксигенотерапия** при сатурации кислорода менее 90% или выраженной одышке (I A).
2. **β-блокаторы.** Раннее назначение β-блокаторов рекомендуется пациентам с симптомами ишемии при отсутствии противопоказаний. β-адреноблокаторы назначаются максимально рано при симптомах ишемии у пациентов без противопоказаний (острая СН III–IV классов по Killip). β-блокаторы конкурентно ингибируют миокардиальные эффекты циркулирующих катехоламинов и снижают потребление кислорода миокардом

за счет снижения ЧСС, АД и сократимости миокарда (I B).

Следует избегать раннего назначения β-блокаторов у больных, если неизвестна сократимость миокарда. β-блокаторы не следует назначать пациентам с симптомами, возможно, связанными с коронарным спазмом или приемом кокаина, так как они могут способствовать спазму, способствуя α-опосредованной вазоконстрикции, противопоставляемой β-опосредованной вазодилатации.

3. Нитраты при ОКСбпСТ применяются только при наличии болевого синдрома и САД >90 мм рт. ст. Внутривенное введение нитратов более эффективно, чем сублингвальный прием, в отношении уменьшения симптомов ангинозной боли и регрессии депрессии сегмента ST. Доза нитратов должна увеличиваться под тщательным контролем АД до тех пор, пока симптомы стенокардии не исчезнут, а у пациентов с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью – до нормализации АД, или пока не появятся побочные эффекты (в частности, головная боль или гипотензия). Для в/в введения 10 мг нитроглицерина разводят в 100 мл физиологического раствора, начинают введение с начальной скоростью 6–8 капель в мин. до 30 в мин. под контролем АД до купирования симптомов или появления побочных эффектов (I C).

При отсутствии нитратов для внутривенного ведения используются формы нитроглицерина в таблетках 0,5 мг или в аэрозоле 0,4 мг (1 доза), с повторным использованием через 3–5 мин. при неэффективности и при отсутствии противопоказаний (САД <90 мм рт.ст.). Противопоказания к применению нитратов при ОКСбпСТ, из-за риска развития тяжелой гипотензии, следующие:

1. ИМ правого желудочка;
2. САД <90 мм рт.ст. или снижение АД более 30 мм рт.ст. от исходного, ЧСС <50 в мин. или ЧСС >100 мм рт.ст.;
3. Предшествующий прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (т.е. в течение 24 ч. для силденафила или 48 ч. для тадалафила).

4. Наркотические анальгетики. При интенсивном длительном болевом синдроме в грудной клетке возможно применение морфина (в/в или п/к) (I A).

5. Блокаторы кальциевых каналов. У пациентов с предполагаемой/подтвержденной вазоспастической стенокардией назначаются блокаторы кальциевых каналов и нитраты, назначения β-блокаторов в этом случае нужно избегать (IIa B).

6. Ацетилсалициловая кислота. АСК при первичном осмотре пациента с подозрением на ОКС назначается в нагрузочной дозе 150–300 мг не с «кишечнорастворимым» покрытием (I A).

7. Ингибиторы P2Y12-рецепторов тромбоцитов. Назначение второго антиагреганта в дополнение к АСК при высокой вероятности ОКС:

Тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг рекомендуется при отсутствии противопоказаний (внутричерепное кровоизлияние в анамнезе или продолжающееся кровотечение) у всех пациентов с ОКСбпСТ умеренного и вы-

сокого риска (с повышенным уровнем тропонина) (I A) или

Клопидогрел в нагрузочной дозировке 300 мг (если предполагается консервативная стратегия) или 600 мг (если предполагается инвазивная стратегия) рекомендован пациентам, которые не могут принимать тикагрелор или нуждаются в дополнительном назначении не прямых антикоагулянтов (фибрилляция предсердий) (I B).

8. Антикоагулянтная терапия назначается всем пациентам при установлении диагноза ОКС. В качестве антикоагулянтов в острой фазе ОКСбпСТ допустимо применение одного из следующих препаратов:

- фондапаринукс (п/к введение) (I B);
- низкомолекулярный гепарин (эноксапарин, в/в болюс и п/к введение) (I B);
- НФГ (должен вводиться только в/в) (I B);

Фондапаринукс (2,5 мг/сут. п/к) рекомендуется как препарат, имеющий оптимальный профиль эффективности/безопасность у пациентов с ОКСбпСТ вне зависимости от выбранной тактики лечения. При невозможности назначения фондапаринукса альтернативой для проведения антикоагулянтной терапии являются эноксапарин или НФГ. Не допускается смена одного назначенного вида гепарина на другой, поскольку это повышает риск развития кровотечений.

Перечень основных лекарственных средств:

1. Кислород для ингаляций (медицинский газ).
2. Метопролол тартрат (ампулы 1% 5,0 мл; таблетки 50 мг).
3. Нитроглицерин (раствор 0,1% для инъекций в ампулах по 10 мл; таблетка 0,0005 г или аэрозоль).
4. Морфин (раствор для инъекций в ампуле 1% по 1,0 мл).
5. Ацетилсалициловая кислота (таблетка, 500 мг).
6. Тикагрелор (таблетка, 90 мг).
7. Клопидогрел (таблетка, 75 мг).
8. Фондапаринукс (шприц 0,5 мл 2,5 мг).
9. Эноксапарин натрия (шприц 0,2 и 0,4 мл).
10. НФГ (5000 МЕ, флаконы).
11. Физиологический раствор (0,9% 200 мл, флакон).

Перечень дополнительных лекарственных средств:

1. Атропина сульфат (ампулы 0,1% 1 мл).
2. Амiodарон (ампулы 3 мл, 150 мг).
3. Амлодипинабезилат (таблетка, 5, 10 мг) при вазоспастической стенокардии.
4. Изоптин (ампулы 2 мл, 5 мг) при противопоказаниях к β-блокаторам.
5. Лидокаин гидрохлорид (ампулы 10% 2 мл), при отсутствии амиодарона.
6. Добутамин (флакон 20 мл, 250 мг; ампулы 5% 5 мл (концентрат для вливаний), при отсутствии дофамин (ампулы 0,5% или 4%, 5 мл).
7. Дофамин (ампулы 0,5% или 4%, 5 мл).
8. Нордреналина гидротартрат (ампулы 0,2% 1 мл).
9. Адреналина гидрохлорид (ампулы 0,1% 1 мл).

При развитии осложнений перечень лекарственных препаратов см. в соответствующем протоколе диагностики и лечения.

Алгоритм действий при неотложных ситуациях:



Другие виды лечения: не предусмотрено.

4) **Показания для консультации специалистов:** не предусмотрено, кроме возможно экстренной – кардиолога.

5) **Профилактические мероприятия** – скрининг на раннее выявление дислипидемии, АГ, СД и ИБС с оценкой претестовой вероятности и проведением нагрузочного тестирования, при необходимости с визуализацией (стресс-ЭКГ, стресс ЭхоКГ, МРТ и др.), при выявлении высокого ишемического риска своевременное направление в специализированные центры на диагностическую КАГ (также см. протоколы диагностики и лечения стабильной стенокардии напряжения, артериальной гипертензии, сахарного диабета).

6) **Мониторинг состояния пациента:** (карта наблюдения за пациентом, индивидуальная карта наблюдения пациента, индивидуальный план действий) – не предусмотрен.

7) **Индикаторы эффективности лечения:**

1. Соблюдение временных интервалов при диагностике ОКС (регистрация и интерпретация ЭКГ в течение <10 мин.).

2. Проведение первичных терапевтических мероприятий (пункт 4).

3. Незамедлительная транспортировка в профильный стационар <30 минут.

4. Повышение осведомленности населения о признаках острого сердечного приступа и необходимости обращения «103».

10. Показания для госпитализации: диагностика ОКСбпСТ является показанием к экстренной госпитализации в профильный стационар, независимо от наличия или отсутствия изменений на ЭКГ.

11. Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи:

Жалобы и анамнез. Клинические проявления ОКСбпСТ:

- **Продолжительная (>20 мин.) ангинозная боль в грудной клетке в покое:** типичная боль в области сердца характеризуется дискомфортом или тяжестью за грудиной (стенокардия), иррадирующей в левую руку, шею или челюсть, которая может быть преходящей (обычно продолжается несколько минут) или более длительной. Боль может сопровождаться потливостью, тошнотой, болью в животе, одышкой и обмороком. Нередко отмечаются атипичные проявления, такие как боль в эпигастральной области, диспепсия или изолированная одышка. Атипичные симптомы чаще отмечаются у пациентов пожилого возраста, у женщин, больных сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью или деменцией.
- **Впервые возникшая стенокардия напряжения (II или III ФК) (CCS)** с анамнезом заболевания 1–2 месяца с тенденцией к прогрессированию клинической симптоматики. Приступы могут возникать при физической нагрузке и оставаться первое время относительно стереотипными, в других случаях приступы стенокардии быстро нарастают по частоте и интенсивности, вплоть до спонтанных приступов с длительностью от 5 до 15 минут и более.
- **Прогрессирующая стенокардия напряжения, по крайней мере, до III ФК:** нарастание тяжести приступов стенокардии с прогрессирующим снижением толерантности к физической нагрузке, расширение зоны болей и их иррадиации, удли-

нение продолжительности приступов, снижение эффективности нитроглицерина, появление новых сопутствующих симптомов (одышки, перебоев в сердце, слабости, страха и т.д.).

■ **Ранняя постинфарктная стенокардия развившаяся в пределах 2-х недель после ИМ.**

Пациент с прогрессирующей или с впервые возникшей стенокардией давностью в несколько часов или суток потенциально намного более угрожаем в отношении развития ИМ или ВСС, чем пациент с аналогичными жалобами, у которого нарастание симптомов произошло в последние 2–4 недели или менее 8 недель.

Пожилой возраст, мужской пол, семейный анамнез ИБС, диабет, гиперлипидемия, гипертензия, почечная недостаточность, предшествующее проявление ИБС, так же как поражения периферических и сонных артерий, повышают вероятность наличия ОКСбпСТ. Состояния, которые могут усугубить или ускорить развитие ОКСбпСТ, включают анемию, инфекции, воспалительный процесс, лихорадку, метаболические или эндокринные (в особенности щитовидной железы) нарушения.

Физикальное обследование больных с подозрением на ОКСбпСТ малоинформативно. Признаки сердечной недостаточности, гемодинамической или электрической нестабильности требуют быстрой диагностики и лечения. Аускультация сердца может выявить систолический шум вследствие ишемической митральной регургитации, которое ассоциировано с плохим прогнозом. Редко систолический шум может указывать на механическое осложнение (например, отрыв папиллярных мышц или дефект межжелудочковой перегородки) подострого и, возможно, недиагностированного ИМ.

Физикальное обследование может выявить признаки некоронарных причин болей в грудной клетке (например, ТЭЛА, острый аортальный синдром, миокардит, аортальный стеноз) или экстракардиальной патологии (например, пневмоторакс, пневмония или заболевания опорно-двигательного аппарата). В данном случае, наличие боли в грудной клетке, которая может быть воспроизведена пальпацией грудной клетки, имеет относительно высокую отрицательную предсказательную ценность для ОКСбпСТ. Согласно проявлениям, абдоминальные расстройства (например, спазм пищевода, эзофагит, язва желудка, холецистит, панкреатит) также могут рассматриваться в плане дифференциальной диагностики. Разница АД между верхней и нижней конечностями или между руками, нерегулярный пульс, расширение яремных вен, шумы в сердце, шум трения плевры, боль, воспроизводимая пальпацией грудной клетки или живота, предполагают постановку альтернативного диагноза. Бледность, потливость или тремор могут указывать на такие состояния, как анемия и тиреотоксикоз.

Лабораторные исследования (в т.ч. определение уровня тропонинов): на этапе скорой медицинской помощи нецелесообразны.

Инструментальные исследования:

1. ЭКГ покоя в 12 отведениях – это первый метод диагностики, который используют при подозрении на ОКСбпСТ (рис. 1). ЭКГ следует зарегистрировать в течение первых 10 минут после первого медицинского контакта с персоналом скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе. ЭКГ должна быть немедленно интерпретирована опытным специалистом. Для ОКСбпСТ характерны депрессия или преходящий подъем сегмента ST и/или изменения зубца T, в более чем трети случаев ЭКГ может быть нормальной. Если стандартные отведения не являются информативными, а пациент имеет симптомы, указывающие на продолжающуюся ишемию миокарда, должны быть записаны дополнительные отведения. Оклюзия левой огибающей артерии или ИМ правого желудочка могут быть обнаружены только в отведениях V7–V9 и V3R и V4R, соответственно. У пациентов с соответствующими признаками и симптомами выявление стойкого подъема сегмента ST указывает на наличие ИМспСТ, требующее немедленной реваскуляризации. Важное значение имеет сравнение данной ЭКГ с предыдущими, особенно у пациентов с изменениями на ЭКГ. Рекомендовано регистрировать ЭКГ в 12 отведениях в случае сохранения или появления повторных симптомов, а также в диагностически неясных случаях. У пациентов с блокадой ножек пучка Гиса или ритмом электрокардиостимулятора ЭКГ не помогает в диагностике ОКСбпСТ.

2. Необходимо обеспечить мониторинг ЭКГ, а также возможность дистанционной передачи и расшифровки ЭКГ особенно для фельдшерских бригад скорой медицинской помощи.

3. Может быть необходимым проведение ЭхоКГ на догоспитальном этапе для дифференциальной диагностики или после проведения реанимационных мероприятий.

Ранняя стратификация риска при коротком периоде наблюдения при ОКСбпСТ.

4. Пациенты с подозрением на ОКС и признаками высокого риска (длительная загрудинная боль, выраженная одышка, синкопе/предобморочные состояния, тахикардия, гипотензия) должны быть немедленно госпитализированы в отделение интенсивной терапии/кардиореанимации.

5. При наличии менее опасных симптомов пациент может быть направлен в отделение неотложной помощи или другое (специализированное для этой клинической ситуации) отделение с возможностью постоянного мониторинга ритма сердца.

2) **Тактика лечения.** Тактика лечения на догоспитальном этапе направлена на своевременную диагностику ОКС, оказание неотложной помощи, предотвращение развития осложнений, транспортировку в профильную клинику.

3) **Медикаментозное лечение:** в зависимости от степени тяжести заболевания:

1. Оксигенотерапия при сатурации кислорода менее 90% или выраженной одышке (I A).

2. β-блокаторы Раннее назначение β-блокаторов рекомендуется пациентам с симптомами ишемии при отсутствии противопоказаний. β-адреноблокаторы назначаются максимально рано при симптомах ишемии у пациентов без противопоказаний (острая СН III–IV классов по Killip). β-блокаторы конкурентно ингибируют миокардиальные эффекты циркулирующих катехоламинов и снижают потребление кислорода миокардом за счет снижения ЧСС, АД и сократимости миокарда (I B). Следует избегать раннего назначения β-блокаторов у больных, если неизвестна сократимость миокарда. β-блокаторы не следует назначать пациентам с симптомами, возможно, связанными с коронарным спазмом или приемом кокаина, так как они могут способствовать спазму, способствуя α-опосредованной вазоконстрикции, противопоставляемой β-опосредованной вазодилатации.

3. Нитраты при ОКСбпСТ применяются только при наличии болевого синдрома. Внутривенное введение нитратов более эффективно, чем сублингвальный прием, в отношении уменьшения симптомов ангинозной боли и регрессии депрессии сегмента ST. Доза нитратов должна увеличиваться под тщательным контролем АД до тех пор, пока симптомы стенокардии не исчезнут, а у пациентов с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью – до нормализации АД или пока не появятся побочные эффекты (в частности, головная боль или гипотензия). Для в/в введения 10 мг нитроглицерина разводят в 100 мл физиологического раствора, начинают введение с начальной скоростью 6–8 капель в минуту до 30 в минуту под контролем АД до купирования симптомов или появления побочных эффектов (I C).

При отсутствии нитратов для внутривенного введения используются формы нитроглицерина в таблетках 0,5 мг или в аэрозоле 0,4 мг (1 доза), с повторным использованием через 3–5 мин при неэффективности и при отсутствии противопоказаний (САД <90 мм рт.ст.). Противопоказания к применению нитратов при ОКСбпСТ из-за риска развития тяжелой гипотензии, следующие:

1. ИМ правого желудочка;
2. САД <90 мм рт.ст. или снижение АД более 30 мм рт.ст. от исходного, ЧСС <50 в мин. или ЧСС >100 мм рт.ст.;
3. Предшествующий прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (т.е. в течение 24 ч. для силденафила или 48 ч. для тадалафила).
4. **Наркотические анальгетики.** При интенсивном длительном болевом синдроме в грудной клетке возможно применение морфина (в/в или п/к) (I A).
5. **Блокаторы кальциевых каналов.** У больных с предполагаемой/подтвержденной вазоспастической стенокардией назначаются блокаторы каль-

циевых каналов и нитраты, назначения β-блокаторов в этом случае нужно избегать (IIa B).

6. Ацетилсалициловая кислота. АСК при первичном осмотре пациента с подозрением на ОКС назначается в нагрузочной дозе 150–300 мг не с «кишечнорастворимым» покрытием (I A).

7. Ингибиторы P2Y12-рецепторов тромбоцитов. Назначение второго антиагреганта в дополнение к АСК:

Тикагрелор в нагрузочной дозировке 180 мг рекомендуется к назначению при отсутствии противопоказаний (внутричерепное кровоизлияние в анамнезе или продолжающееся кровотечение) у всех пациентов с ОКСбпСТ среднего и высокого риска (с повышенным уровнем тропонина) (I A)

или

Клопидогрел в нагрузочной дозировке 300 мг (если предполагается консервативная стратегия) или 600 мг (если предполагается инвазивная стратегия) рекомендован пациентам, которые не могут принимать тикагрелор или нуждаются в дополнительном назначении непрямых антикоагулянтов (фибрилляция предсердий) (I B).

8. Антикоагулянтная терапия назначается всем пациентам при установлении диагноза ОКС. В качестве антикоагулянтов в острой фазе ОКСбпСТ допустимо применение следующих препаратов:

- фондапаринукс (п/к введение) (I B);
- низкомолекулярный гепарин (эноксапарин, в/в болюс и п/к введение) (I B);
- НФГ (должен вводиться только в/в) (I B).

Фондапаринукс (2,5 мг/сут. п/к) рекомендуется как препарат, имеющий оптимальный профиль эффективности/безопасность у пациентов с ОКСбпСТ вне зависимости от выбранной тактики лечения. При невозможности назначения фондапаринукса альтернативой для проведения антикоагулянтной терапии являются эноксапарин или НФГ. Не допускается смена одного назначенного вида гепарина на другой, поскольку это повышает риск развития кровотечений.

Перечень основных лекарственных средств:

1. Кислород для ингаляций (медицинский газ).
2. Метопролол тартрат (ампулы 1% 5,0 мл, таблетка 50 мг).
3. Нитроглицерин* (раствор 0,1% для инъекций в ампулах по 10 мл, таблетка 0,0005 г; аэрозоль).
4. Морфин (раствор для инъекций в ампуле 1% по 1,0 мл).
5. Ацетилсалициловая кислота (таблетка, 500 мг).
6. Тикагрелор (таблетка, 90 мг).
7. Клопидогрел (таблетка, 75 мг).
8. Фондапаринукс (шприц 0,5 мл 2,5 мг).
9. Эноксапарин натрия (шприц 0,2 и 0,4 мл).
10. НФГ (5000 МЕ, флаконы).
11. Физиологический раствор (0,9% 200 мл, флакон).

Перечень дополнительных лекарственных средств:

1. Атропина сульфат (ампулы 0,1% 1 мл).
2. Амиодарон (ампулы 3 мл, 150 мг).
3. Амлодипинабезилат (таблетка, 5, 10 мг) при вазоспастической стенокардии.
4. Изоптин (ампулы 2 мл, 5 мг) при противопоказаниях к β -блокаторам.
5. Лидокаин гидрохлорид (ампулы 10% 2 мл) при отсутствии амиодарона.
6. Добутамин (флакон 20 мл, 250 мг; ампулы 5% 5 мл (концентрат для вливаний), при отсутствии дофамин (ампулы 0,5% или 4%, 5 мл).
7. Дофамин (ампулы 0,5% или 4%, 5 мл).
8. Норадреналина гидротартрат (ампулы 0,2% 1 мл).
9. Адреналина гидрохлорид (ампулы 0,1% 1 мл).
10. Диазепам (ампулы 2 мл–10 мг).

При развитии осложнений перечень лекарственных препаратов см. в соответствующем протоколе диагностики и лечения.

4) Алгоритм действий при неотложных ситуациях:

ОКСбпСТ

Сатурация кислорода менее 90% или выраженная одышка

Боль в грудной клетке

Антиагрегантная терапия

Антикоагулянтная терапия

Кислородотерапия 4–8 л/мин.

β -блокаторы при отсутствии противопоказаний
нитроглицерин в/в или сублингвально

Тикагрелор 180 мг + АСК 150–300 мг

Фондапаринукс (п/к введение) или низкомолекулярный гепарин (эноксапарин, в/в болюс и п/к введение) или НФГ (только в/в)

При неэффективности – морфин

При отсутствии тикагрелора или сочетании ОКС+ФП клопидогрел 300 или 600 мг + АСК 150–300 мг

Индикаторы эффективности лечения

1. Соблюдение временных интервалов при диагностике ОКС (регистрация и интерпретация ЭКГ в течение <10 мин).
2. Проведение первичных терапевтических мероприятий.
3. Готовность к лечению жизнеугрожающих состояний и проведению реанимационных мероприятий.
4. Аудит интервала времени от «звонка в СМП» до «двери стационара».

12. Диагностика и лечение на стационарном уровне:

1) Диагностические критерии на стационарном уровне:

Жалобы и анамнез. Клинические проявления ОКСбпСТ могут заключаться в:

- продолжительной (>20 мин.) ангинозной боли в покое;

- впервые возникшей стенокардии напряжения II или III функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества;

- недавнее прогрессирование ранее стабильной стенокардии, по крайней мере, до III ФК;

- ранней постинфарктной стенокардии.

Типичная боль в области сердца характеризуется дискомфортом или тяжестью за грудиной, иррадиирующей в левую руку, шею или челюсть, которая может быть преходящей (обычно продолжается несколько минут) или продолжительной. Боль может сопровождаться потливостью, тошнотой, болью в животе, одышкой и обмороком. Нередко отмечаются атипичные проявления, такие как боль в эпигастральной области, диспепсия или изолированная одышка. Атипичные симптомы чаще отмечаются у пациентов пожилого возраста, у женщин и больных сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью или деменцией.

Пациент с прогрессирующей или с впервые возникшей стенокардией давностью в несколько часов или суток потенциально намного более угрожаем в отношении развития ИМ или ВСС, чем пациент с аналогичными жалобами, у которого нарастание симптомов произошло в последние 2–4 недели или менее 8 недель.

Пожилой возраст, мужской пол, семейный анамнез ИБС, диабет, гиперлипидемия, гипертензия, почечная недостаточность, предшествующее проявление ИБС, так же как поражения периферических и сонных артерий, повышают вероятность наличия ОКСбпСТ. Состояния, которые могут усугубить или ускорить развитие ОКСбпСТ, включают анемию, инфекции, воспалительный процесс, лихорадку, метаболические или эндокринные (в особенности щитовидной железы) нарушения.

Физикальное обследование. Физикальное обследование больных с подозрением на ОКСбпСТ малоинформативно. Признаки сердечной недостаточности, гемодинамической или электрической нестабильности требуют быстрой диагностики и неотложного лечения. Аускультация сердца может выявить систолический шум вследствие ишемической митральной регургитации, которое ассоциировано с плохим прогнозом, или стенозом аорты (имитирующим ОКС). Редко систолический шум может указывать на механическое осложнение (например, отрыв папиллярных мышц или дефект межжелудочковой перегородки) подострого и, возможно, недиагностированного ИМ.

Физикальное обследование может выявить признаки некоронарных причин болей в грудной клетке (например, ТЭЛА, острый аортальный синдром, миоперикардит, аортальный стеноз) или экстракардиальной патологии (например, пневмоторакс, пневмония или заболевания опорно-двигательного аппарата). В данном случае, наличие боли в грудной клетке, которая может быть воспроизведена пальпацией грудной клетки, имеет относительно высокую отрица-

тельную предсказательную ценность для ОКСбпСТ. Согласно проявлениям, абдоминальные расстройства (например, спазм пищевода, эзофагит, язва желудка, холецистит, панкреатит) также могут рассматриваться в плане дифференциальной диагностики. Разница АД между верхней и нижней конечностями или между руками, нерегулярный пульс, расширение яремных вен, шумы в сердце, шум трения плевры,

боль, воспроизводимая пальпацией грудной клетки или живота, предполагают постановку альтернативного диагноза. Бледность, потливость или тремор могут указывать на такие состояния, как анемия и тиреотоксикоз. Важная цель физического обследования – исключение несердечных причин боли в сердце и неишемических заболеваний сердца (см. таблицу Дифференциальный диагноз).

Таблица 3. Рекомендации по диагностике, стратификации риска, визуализации и мониторингу ритма у лиц с подозрением на ОКСбпСТ

Рекомендации	Класс	Уровень
Диагноз и стратификация риска		
Рекомендуется определиться с основным диагнозом и начальной краткосрочной стратификацией риска ишемии и кровотечений на основании совокупности данных анамнеза, жизненно важных показателей, других данных физического обследования, ЭКГ и результатов лабораторных исследований.	I	A
Рекомендуется снять ЭКГ в 12 отведениях в течение 10 минут после первого медицинского контакта, ЭКГ должна быть незамедлительно интерпретирована компетентным врачом. Рекомендуется снять повторную ЭКГ в случае рецидива симптомов или в диагностически неясных ситуациях.	I	B
Дополнительные ЭКГ-отведения (V3R, V4R, V7–V9) рекомендованы в случае подозрения на продолжающуюся ишемию, когда стандартные отведения малоинформативны.	I	C
Рекомендовано использовать анализы на чувствительный и высокочувствительный тропонин и получить результаты через 60 мин.	I	A
Быстрый протокол исключения диагноза 0 ч. и 3 ч. рекомендован при доступном тесте на вчТ.	I	B
Быстрый протокол исключения и протокол постановки диагноза 0 ч. и 1 ч. рекомендованы, если доступен тест на вчТ по валидированному алгоритму 0 ч./1 ч. Дополнительное тестирование после 3–6 ч. показано при условии, что первые два теста на тропонин были неинформативными, а клиническая картина остается подозрительной на ОКС.	I	B
Рекомендовано использовать установленные шкалы оценки риска прогноза.	I	B
Применение шкалы CRUSADE может быть показано для пациентов, подвергающихся коронарной ангиографии, для количественной оценки риска кровотечения.	IIb	B
Визуализация		
Для пациентов без рецидива болей в грудной клетке, нормальной ЭКГ, нормальными уровнями вчТ, но с подозрением на ОКС, рекомендованы неинвазивные стресс-тесты (предпочтительно с визуализацией) для исключения ишемии до принятия решения об инвазивной стратегии.	I	A
Рекомендована эхокардиография для оценки региональной и глобальной функции ЛЖ и для исключения или подтверждения дифференциального диагноза ^a	I	C
МСКТ коронарная ангиография должна рассматриваться как альтернатива инвазивной ангиографии для исключения ОКС при низкой или средней вероятности поражения коронарных артерий и когда сердечный тропонин и/или ЭКГ неубедительны.	IIa	A
Мониторинг		
Постоянный мониторинг ритма сердца рекомендован до тех пор, пока диагноз ИМбпСТ не подтвержден или исключен.	I	C
Рекомендовано пребывание пациентов с ИМбпСТ в отделении, где возможно проведение мониторинга.	I	C

Мониторинг ритма до 24 ч. или до момента ЧКВ должен быть осуществлен у пациентов с ИМбпСТ с низким риском развития аритмий ^б	IIa	C
Мониторинг ритма более 24 ч. должен быть осуществлен у пациентов с ИМбпСТ со средним и высоким риском развития аритмий ^с	IIa	C
При отсутствии жалоб и признаков продолжающейся ишемии мониторинг ритма у больных с нестабильной стенокардией может быть осуществлен у отдельных пациентов (подозрение на коронарный спазм или при наличии ассоциированных симптомов, предполагающих развитие аритмий).	IIb	C

Примечание: а – не применимо для пациентов, выписанных в этот же день с исключенным ИМбпСТ, б – если нет ни одного из следующих критериев: гемодинамическая нестабильность, тяжелые аритмии, фракция выброса левого желудочка <40%, неудачная попытка реперфузии, дополнительный критичный стеноз крупной коронарной артерии или осложнения, связанные с реваскуляризацией путем ЧКВ, с – если присутствует один и более вышеперечисленных критериев. 0 ч. – время от первого анализа крови; 1 ч., 3 ч. – 1 или 3 ч. после первого анализа крови.

Дифференциальный диагноз

Таблица 4. Дифференциальная диагностика ОКС при наличии острой боли в грудной клетке

Сердечные	Легочные	Сосудистые	Желудочно-кишечные	Ортопедические	Другие
Миокардиты	Легочная эмболия	Расслоение аорты	Эзофагиты, рефлюкс или спазм	Скелетно-мышечные заболевания	Тревожные расстройства
Кардиомиопатии ^а	(Напряженный) пневмоторакс	Симптомная аневризма аорты	Язва желудка, гастриты, панкреатиты	Травма сердца	Герпес Zoster
Тахикардии	Бронхиты, пневмонии	Инсульт	Холециститы	Повреждение мышц, воспаление	Анемия
Острая сердечная недостаточность	Плевриты			Остеохондроз	
Гипертонические кризы				Патология шейного отдела позвоночника	
Стеноз аортального клапана					
Кардиомиопатия					
Такоцубо					
Коронарный спазм					
Травма сердца					

Примечание: а – дилатационная, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии могут вызвать стенокардию или дискомфорт в груди.

Жирным выделены наиболее часто встречаемые и/или важные дифференциальные диагнозы.

Таблица 5. Рекомендованные отделения и продолжительность мониторинга в соответствии с клинической картиной после постановки диагноза ОКСбпСТ

Клиническая картина	Отделение	Мониторинг ритма
Нестабильная стенокардия	Общая палата или выписка	нет
ИМбпСТ с низким риском сердечных аритмий ^а	Отделение интенсивной терапии	≤24 ч.
ИМбпСТ с умеренным и высоким риском сердечных аритмий ^б	Отделение интенсивной терапии и реанимации	>24 ч.

Примечание: ^а – в отсутствии следующих критериев: гемодинамическая нестабильность, серьезные аритмии, фракция выброса левого желудочка <40%, неудачная реперфузия, дополнительный критический коронарный стеноз крупных сосудов или осложнения, связанные с реваскуляризацией при помощи ЧКВ, ^б – если имеется два и более вышеперечисленных критериев.

2) Перечень основных диагностических мероприятий:

Лабораторные исследования:

1. Высокочувствительный тропонин I (вчТI) при поступлении и через 1–3 ч. повторно, или через 0–1 ч. при наличии соответствующих анализаторов, при отсутствии стандартный тропонин T с повторным определением через 6–9 ч. при необходимости (все методы в количественном измерении).
2. ОАК (гемоглобин, гематокрит, тромбоциты и др.).
3. ОАМ.
4. Креатинин сыворотки крови, СКФ.
5. Липидный спектр (ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ).
6. Глюкоза крови.
7. Калий.

Дополнительные лабораторные исследования (по показаниям):

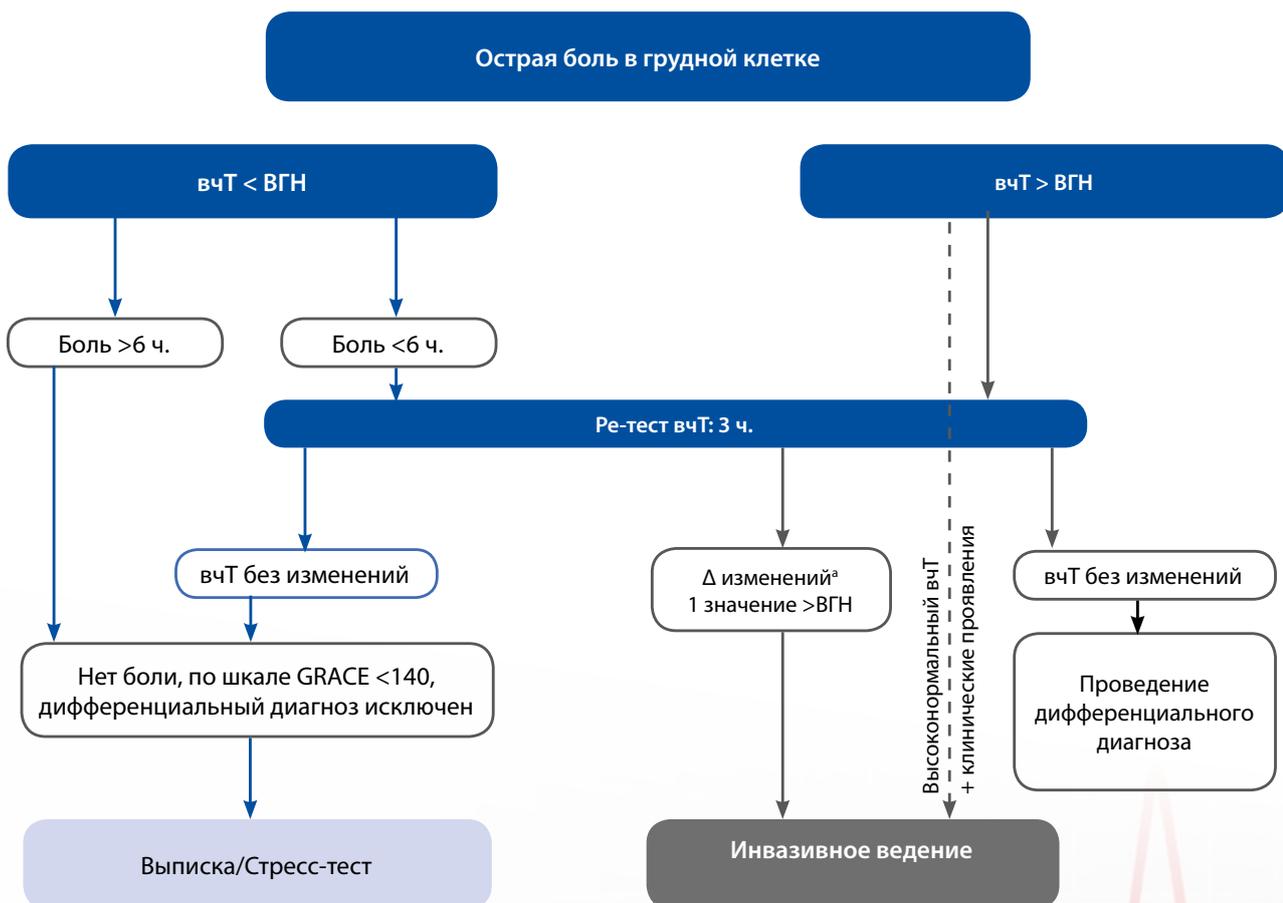
1. Натрий, магний.
2. d-димеры.
3. NT-proBNP
4. ПГТТ, гликолизированный гемоглобин.
5. АЛТ.
6. АЧТВ (при использовании НФГ).
7. МНО (при приеме АВК).

Инструментальные исследования

1. 12-канальная ЭКГ в покое, если у пациента на фоне сохраняющегося ишемического дискомфорта выявлена неизменная ЭКГ, необходима запись дополнительных отведений: V7–V9 и правых грудных (V3R–V4R).
2. Необходимо мониторирование гемодинамики, оксиметрия, ЭКГ в 12 отведениях, показателей и др.
3. Трансторакальная ЭхоКГ.

3) Диагностический алгоритм с использованием вчТ: (схема)

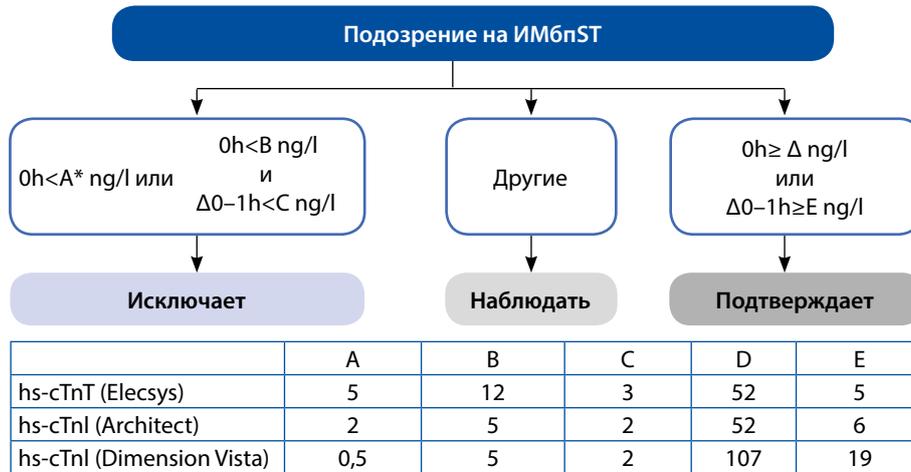
Алгоритм исключения диагноза 0 ч./3 ч. по диагностике ОКСбпСТ с использованием анализов на определение вчТI.



Примечание: а Δ – высоконормальный вчТ обозначает 5-кратное увеличение выше нормального уровня.

Сокращения: вчТ – высокочувствительный сердечный тропонин, ВГН – верхняя граница нормы, 99 процентиль нормального референсного значения.

Алгоритм постановки и исключения диагноза 0 ч./1 ч. с использованием анализов на определение вчТ у пациентов с подозрением на ИМбпST, поступивших в отделение неотложной помощи.



Примечание: 0 ч. и 1 ч. относятся ко времени первого забора крови на анализы. Диагноз ИМбпST может быть исключен при поступлении, если уровень вчТ очень низкий. ИМбпST может также исключаться при сочетании очень низкого исходного уровня вчТ и его недостаточном нарастании в течение 1 часа. Пациенты имеют высокую вероятность ИМбпST, если при поступлении уровень вчТ умеренно повышен или наблюдается значимое его увеличение в первый час. Уровни среза для дальнейших анализов на определение вчТ в данный момент в разработке.

Сокращения: вчТ – высокочувствительный сердечный тропонин I.

Таблица 6. Клиническое значение анализа на высокочувствительный сердечный тропонин

Высокочувствительный анализ по сравнению со стандартным анализом на сердечный тропонин

Имеет большую отрицательную прогностическую ценность для ИМ

Сокращает «слепой» интервал для определения тропонина, что ведет к более ранней диагностике острого ИМ

Приводит к увеличению диагностики ИМ 1 типа на ~4% в абсолютном выражении и на ~20% в относительном выражении и соответствующему снижению диагностики нестабильной стенокардии

Связан с 2-кратным увеличением диагностики ИМ типа 2

Показатель высокочувствительного сердечного тропонина следует интерпретировать как количественный маркер повреждения кардиомиоцитов (чем выше показатель, тем больше вероятность ИМ)

5-кратное превышение верхней границы референсного значения имеет высокую (>90%) положительную предсказательную ценность для ИМ типа 1

3-кратное превышение верхней границы референсного значения имеет ограниченную (50–60%) положительную предсказательную ценность для ИМ и может быть связано с широким спектром заболеваний

Сердечный тропонин может выявляться у здоровых лиц

Нарастающий и/или снижающийся уровень сердечного тропонина позволяет дифференцировать острое повреждение кардиомиоцитов от хронического (чем более выражены изменения, тем больше вероятность острого ИМ)

Таблица 7. Состояния помимо острого ИМ 1 типа, связанные с повышением сердечных тропонинов

Тахикардии

Сердечная недостаточность

Гипертонические кризы

Критические состояния (шок/сепсис/ожоги)

Миокардиты^a

Кардиомиопатия такоцубо

Структурная болезнь сердца (аортальный стеноз)

Расслоение аорты

Легочная эмболия, легочная гипертензия

Почечная дисфункция и ассоциированное поражение сердца

Коронарный спазм
Острое неврологическое событие (инсульт или субарахноидальное кровоотечение)
Ушиб сердца или сердечные процедуры (АКШ, ЧКВ, абляция, кардиостимуляция, кардиоверсия или эндомиокардиальная биопсия)
Гипо- и гипертиреоз
Инфильтративные заболевания (амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз, склеродермия)
Миокардиальная интоксикация препаратами или отравления (доксорубин, 5-флуороурацил, герсептин, яды змей)
Экстремальная физическая нагрузка
Рабдомиолиз

Примечание: а – включает миокардиальное растяжение при эндокардите и перикардите. Жирным выделены наиболее часто встречаемые состояния.

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

1. Стресс-тест у пациентов с низким ишемическим риском развития (стресс-ЭхоКГ с добутином или дипиридамом (при отсутствии возможности проведения стресс-ЭхоКГ возможно проведение стресс-ЭКГ).
2. Магнитно-резонансная томография сердца с перфузией.
3. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий (может быть обсуждена в качестве диагностического теста (вместо инвазивной коронарографии) у пациентов с низким или промежу-

точным риском, когда данные ЭКГ и биомаркеров не информативны).

4. ФГДС (по показаниям).
5. СМ ЭКГ (по показаниям при наличии нарушений ритма и проводимости).
6. Обзорная рентгенография легких при наличии симптомов.

Стратификация риска для выбора стратегии инвазивного лечения

Пациенты с ОКСбпСТ по степени риска развития кардиальных осложнений стратифицируются на 4 группы: очень высокого риска, высокого, промежуточного, низкого рисков.

Таблица 8. Стратификация риска пациентов с ОКСбпСТ на основании наличия клинических факторов риска и количественной оценки риска по шкале GRACE

Критерии очень высокого риска
Гемодинамическая нестабильность или кардиогенный шок
• Рецидивирующая или продолжающаяся боль в грудной клетке, устойчивая к медикаментозному лечению
• Жизнеугрожаемые аритмии или остановка сердца
• Механические осложнения ИМ
• Острая сердечная недостаточность с рефрактерной стенокардией или отклонением сегмента ST
• Повторные динамические изменения сегмента ST или зубца T, особенно с преходящей элевацией сегмента ST
Критерии высокого риска
• Подъем или снижение уровня сердечных тропонинов, связанного с ИМ
• Динамические изменения сегмента ST или зубца T (симптомные или асимптомные)
• Сумма баллов по шкале GRACE >140
Критерии промежуточного риска
• Сахарный диабет
• Почечная недостаточность (СКФ <60 мл/мин./1,73 м ²)
• ФВ ЛЖ <40% или застойная сердечная недостаточность
• Ранняя постинфарктная стенокардия
• Недавнее проведение ЧКВ
• Предшествующее АКШ
• Сумма баллов по шкале риска GRACE >109 и <140
Критерии низкого риска
Любые характеристики, не перечисленные выше

Сокращения: КШ – коронарное шунтирование, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ИМ – инфаркт миокарда, GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events – Всемирный регистр острых коронарных событий.

Определение ишемического риска по GRACE или GRACE2

Таблица 9. Шкала GRACE

Клинические признаки		Баллы
Возраст (лет)	<30	0
	30–39	8
	40–49	25
	50–59	41
	60–69	58
	70–79	75
	80–89	91
	>90	100
Частота сердечных сокращений (ударов в минуту)	<50	0
	50–69	3
	70–89	9
	90–109	15
	110–149	24
	150–199	38
	>200	46
	Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	<80
80–99		53
100–119		43
120–139		34
140–159		24
160–199		10
>200		0
Уровень креатинина сыворотки (мкмоль/л)		0–35,3
	35–70	4
	71–105	7
	106–140	10
	141–176	13
	177–353	21
	>354	28
	Класс сердечной недостаточности (по классификации Killip)	I
II		20
III		39
IV		59
Остановка сердца (на момент поступления пациента)	Да	39
Девиация сегмента ST	Да	28
Наличие диагностически значимого повышения уровня кардиоспецифических ферментов	Да	14

Электронный калькулятор GRACE: <http://www.outcomes.org/grace>

Таблица 10. Смертность в условиях стационара и через 6 месяцев после выписки среди групп низкого, среднего и высокого риска по реестру популяций согласно шкале GRACE

Категория риска (из трех)	Баллы по шкале GRACE	Смертность в условиях стационара (%)
Низкий	<108	<1
Средний	109–140	1–3
Высокий	>140	>3
Категория риска (из трех)	Баллы по шкале GRACE	Смертность в течение 6 месяцев после выписки (%)
Низкий	≤88	<3
Средний	89–118	3–8
Высокий	119–263	>8

Электронный калькулятор GRACE2 используется при отсутствии данных об уровне креатинина и классах тяжести по Killip: <http://www.gracescore.org/WebSite/WebVersion.aspx>

Определение риска кровотечений по CRUSADE перед проведением инвазивной стратегии.

Таблица 11. Шкала оценки риска кровотечений CRUSADE

Показатель (предиктор)	Интервал значений	Баллы
Исходный гематокрит (%)	<31	9
	31–33,9	7
	34–36,9	3
	37–39,9	2
	≥40	0
Клиренс креатинина*	≤15	39
	>15–30	35
	>30–60	28
	>60–90	17
	>90–120	7
	>120	0
Частота сердечных сокращений (уд./мин.)	≤70	0
	71–80	1
	81–90	3
	91–100	6
	101–110	8
	111–120	10
	≥121	11
Пол	Мужской	0
	Женский	8
Признаки застойной сердечной недостаточности	Нет	0
	Да	7
Предшествующее заболевание сосудов	Нет	0
	Да	6
Сахарный диабет	Нет	0
	Да	6
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	≤90	10
	91–100	8
	101–120	5
	121–180	1
	≥181	3
	≥201	5

Примечание: * – Клиренс креатинина по Cockcroft-Gault; ** – Предшествующее заболевание периферических артерий или инсульт.

Электронный калькулятор CRUSADE: <http://www.crusadebleedingscore.org/>

Алгоритм выбора стратегии лечения при ОКСбпСТ и сроки, согласно стратификации начального риска.



Сокращения: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Таблица 12. Тактика инвазивного вмешательства по результатам стратификации риска

Рекомендации	Класс	Уровень
<p>Экстренная инвазивная тактика ведения (проведение коронарографии <2 ч. от поступления пациента в стационар)</p> <p>Рекомендована при выявлении у пациентов с ОКСбпСТ признаков очень высокого риска (нестабильность гемодинамики или кардиогенный шок; сохраняющаяся ишемическая боль в грудной клетке, рефрактерная к медикаментозному лечению; остановка сердца или жизнеугрожающие нарушения ритма; механические осложнения ИМ (разрывы миокарда); острая СН; рецидивизирующие динамические изменения сегмента ST на ЭКГ, особенно транзиторные элевации).</p> <p>Если такие пациенты находятся в стационаре без возможности проведения экстренной коронарографии и ЧКВ, их необходимо перевести в соответствующий специализированный интервенционный центр незамедлительно.</p>	I	C
<p>Ранняя инвазивная тактика ведения (проведение коронарографии <24 ч. от поступления пациента в стационар)</p> <p>Рекомендована пациентам высокого риска: больные с типичным повышением и снижением маркеров некроза миокарда; динамическими изменениями на ЭКГ сегмента ST или зубца T (в т.ч. бессимптомные); с выявленным количеством баллов по шкале GRACE >140.</p> <p>Если такие пациенты находятся в стационаре без возможности проведения экстренной коронарографии и ЧКВ, их необходимо перевести в соответствующий специализированный интервенционный центр течение менее 24 ч. после госпитализации.</p>	I	A
<p>Отсроченная инвазивная тактика ведения (проведение коронарографии <72 ч. от поступления пациента в стационар)</p> <p>Рекомендована пациентам промежуточного риска: наличие у пациента СД или почечной дисфункции (снижение СКФ <60 мл/мин.); характеризуется значением ФВ ЛЖ <40% или наличием признаков застойной СН; с ранней постинфарктной стенокардией, перенесенными ранее ЧКВ или АКШ; при выявленной сумме баллов по шкале GRACE от 109 до 140, или рецидив симптомов или установленная ишемия по данным неинвазивных тестов. Если такие пациенты находятся в стационаре без возможности проведения экстренной коронарографии и ЧКВ, их необходимо перевести в соответствующий специализированный интервенционный центр в период госпитализации.</p> <p>Пациентам низкого риска показано проведение нагрузочных проб и решение о проведении коронарографии принимается по их результатам.</p>	I	A

При проведении коронарной ангиографии ЧКВ у пациентов с ОКСбпСТ предпочтение необходимо отдавать максимальному применению радиального доступа и стентов с лекарственным покрытием (I A).

Таблица 13. Одобренные в Европе СЛП нового поколения, рекомендованные для клинического применения на основании РКИ с первичной конечной точкой

Стент с лекарственным покрытием	Основа	Полимерное покрытие	Препарат
Основанные на твердополимерном покрытии			
Promus element	Платина-хром	PBMA и PVDF-HFP	Everolimus
Resolute	Кобальт-хром	PBMA, PHMA, PVP, и PVA	Zotarolimus
Xience	Кобальт-хром	PBMA и PVDF-HFP	Everolimus
Основанные на биоразборимых полимерах			
Biomatrix	Нержавеющая сталь	PDLLA	Biolimus A9
Nobori	Нержавеющая сталь	PDLLA	Biolimus A9
Yukon Choice PC	Нержавеющая сталь	PDLLA	Sirolimus
Orsiro	Кобальт-хром	PLLA	Sirolimus
Ultimaster	Кобальт-хром	PDLLA and PCL	Sirolimus

Сокращения: СЛП – стент с лекарственным покрытием, PBMA – поли-п-бутил метакрилат, PHMA – полигексил метакрилат, PVA – поливинил ацетат, PVDFHFP-поливинилиден фтор-когексафторпропилен, PDLLA – поли(d,l)-лактат, PLLA – поли-L-лактат, PVP – поливинилпирролидон.

5) **Тактика лечения.** Тактика лечения на госпитальном этапе направлена на своевременную стратификацию риска с соблюдением сроков проведения инвазивной стратегии, назначение всех компонентов медикаментозной терапии для улучшения прогноза пациентов с ОКС без подъема сегмента ST.

Медикаментозное лечение.

1. **Оксигенотерапия** при сатурации кислорода менее 90% или выраженной одышке (I A).

2. **β -блокаторы.** Раннее назначение β -блокаторов рекомендуется пациентам с симптомами ишемии при отсутствии противопоказаний. β -адреноблокаторы назначаются максимально рано при симптомах ишемии у пациентов без противопоказаний (острая СН III–IV классов по Killip) (I B).

3. **Нитраты.** При сохранении клиники ангинозной боли, рецидивирующей стенокардии, артериальной гипертензии и/или выраженной одышке показано введение нитратов при отсутствии противопоказаний. Внутривенное введение нитратов является более эффективным, чем сублингвальное введение нитратов для облегчения симптомов и регрессии ST-депрессии. Нитраты должны вводиться под тщательным контролем АД, с титрованием дозы до купирования симптомов, при артериальной гипертензии до нормализации АД или появления побочных эффектов (головная боль или гипотензия). При отсутствии клинических показаний нитраты не должны вводиться. Перед введением нитратов необходимо убедиться в отсутствии недавнего приема ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 из-за риска тяжелой гипотензии. Для в/в введения 10 мг НТГ разводят в 100 мл физиологического раствора и начинают введение с начальной скоростью 6–8 капель в минуту до 30 в минуту под контролем АД до купирования симптомов или появления побочных эффектов. При отсутствии нитратов для внутривенного введения используются формы нитроглицерина в таблетках 0,5 мг или в аэрозоле 0,4 мг (1 доза), с повторным использованием через 3–5 мин. при неэффективности и при отсутствии противопоказаний (САД <90 мм рт.ст) (I C).

Противопоказания к применению нитратов при ОКСбпST:

1. ИМ правого желудочка;
2. САД <90 мм рт.ст. или снижение АД более 30 мм рт.ст. от исходного, ЧСС <50 в мин. или ЧСС >100 мм рт.ст.;
3. Предшествующий прием ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (т.е. в течение 24 часов для силденафила или варденафил и 48 ч. для тadalafil).

4. **Наркотические анальгетики.** При интенсивном постоянном болевом синдроме возможно применение морфина (в/в или п/к) (I A).

5. **Блокаторы кальциевых каналов.** У больных с предполагаемой или подтвержденной вазоспастической стенокардией назначаются блокаторы кальциевых каналов и нитраты, назначения β -блокаторов в этом случае нужно избегать (IIa B).

6. **Антиагрегантные препараты.** Если пациент на предыдущих этапах не получил нагрузочную дозу, АСК назначается в дозе 150–300 мг в не «кишечнорастворимой» форме, затем пациент получает АСК неопределенно долго в дозировке 75–100 мг 1 р./сутки в «защищенной» форме (I A).

Назначение ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в дополнение к АСК рекомендуется в течение 12 месяцев, если у пациента нет противопоказаний, таких как высокий риск развития кровотечений.

В дополнение к АСК в качестве второго антиагреганта назначается:

– **Тикагрелор** в нагрузочной дозировке 180 мг, если не получил на предыдущих этапах и поддерживающей – 90 мг 2 р./сутки рекомендуется при отсутствии противопоказаний (внутричерепное кровоизлияние в анамнезе или продолжающееся кровотечение) у всех пациентов с ОКСбпST промежуточного и высокого риска (с повышенным уровнем тропонина) вне зависимости от выбранной первоначально тактики ведения, включая больных, которым ранее назначался клопидогрел в нагрузочной дозе. Лечение клопидогрелом следует прекратить, если имеется возможность назначения тикагрелора (I A)

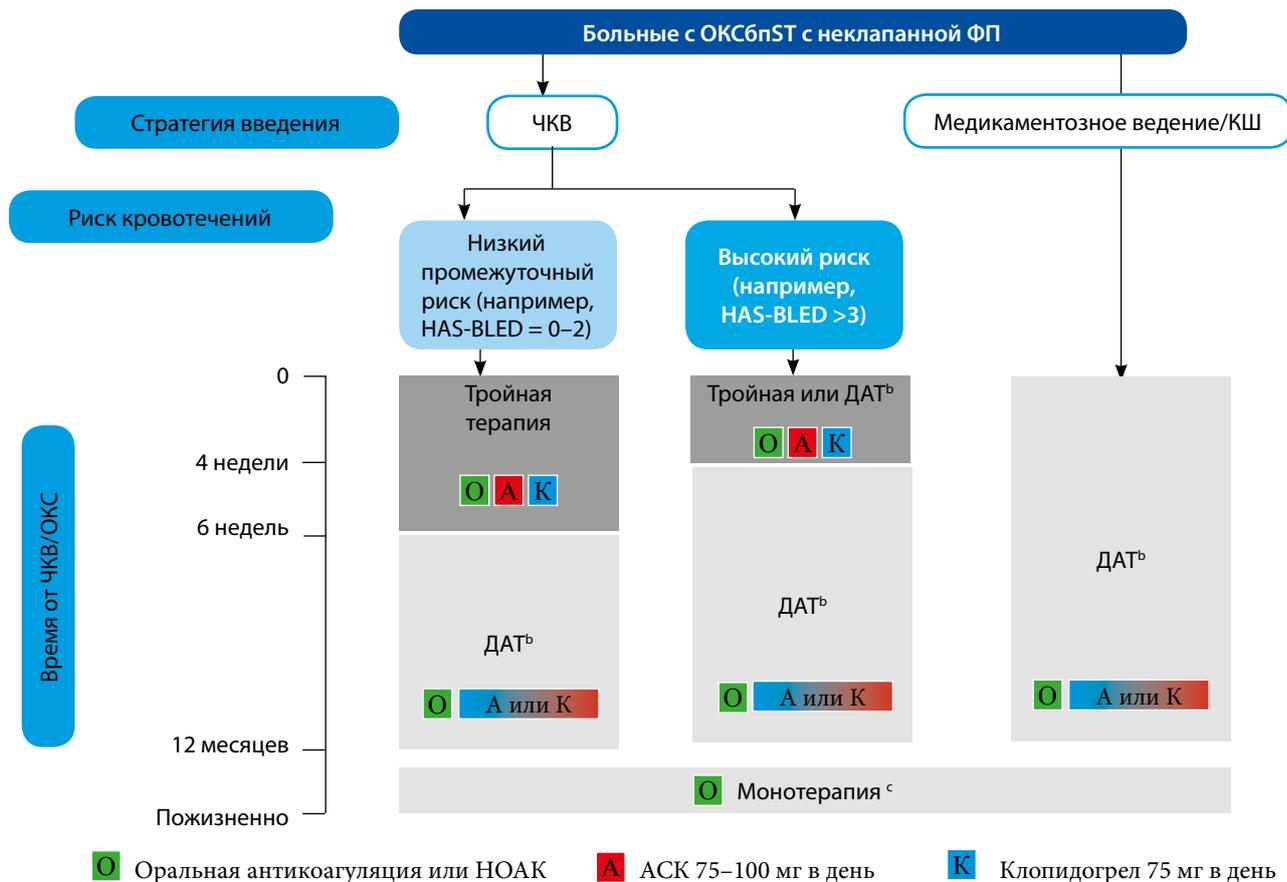
или

– **Клопидогрел** в нагрузочной дозировке 300 или 600 мг, если не получил на предыдущих этапах, и поддерживающей дозе 75 мг ежедневно рекомендован пациентам, которые не могут принимать тикагрелор или нуждаются в дополнительном назначении непрямых антикоагулянтов (фибрилляция предсердий) (I B).

Допускается укорочение сроков двойной дезагрегантной терапии до 3–6 мес. после ОКС с имплантированными стентами с лекарственным покрытием у пациентов с высоким риском кровотечений. При необходимости пролонгирование двойной дезагрегантной терапии более 12 мес. у отдельных категорий пациентов возможно после тщательной оценки риска ишемических событий и кровотечений.

Имеются особенности антиагрегантной терапии при сочетании ОКС и ФП. На рисунке представлена антитромботическая стратегия у пациентов с ОКСбпST и неклапанной ФП.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



Примечание: а – ДАТ с оральными антикоагулянтами (и клопидогрелем) может быть проведена у ограниченного числа больных (с низким риском ишемии); б – АСК как альтернатива клопидогрелю может быть рекомендована больным при ДАТ (т.е. оральным антикоагулянт с одиночным антитромбоцитарным препаратом), с – ДАТ с оральным антикоагулянт и антитромбоцитарным препаратом (АСК или клопидогрел) свыше одного года может быть рекомендована пациентам с очень высоким риском коронарных событий. У больных, подвергнутых коронарному стентированию, ДАТ может быть альтернативой тройной терапии или комбинации антикоагулянтов с одиночным антитромбоцитарным препаратом при $CHA_2DS_2-VASc = 1$ (мужчины) или 2 (женщины).

Внутривенная антитромбоцитарная терапия (назначение ингибитора GPIIb/IIIa) должна быть рассмотрена во время ЧКВ для предотвращения угрожающих ситуаций или тромботических осложнений (IIa C).

Не рекомендуется назначение ингибитора GPIIb/IIIa пациентам с неизвестной анатомией коронарных артерий (III A).

Для пациентов, получающих тикагрелор, прием ингибиторов GPIIb/IIIa должен быть ограничен для предотвращения угрожающих ситуаций или тромботических осложнений во время ЧКВ.

Таблица 14. Дозирование ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa у больных с нормальной и сниженной функцией почек

Лекарство	Функция почек в норме или ХБП 1–2 стадия (СКФ >60 мл/мин./1,73 м ²)	3 стадия ХБП (СКФ 30–59 мл/мин./1,73 м ²)	4 стадия ХБП (СКФ 15–29 мл/мин./1,73 м ²)	5 стадия ХБП (СКФ <15 мл/мин./1,73 м ²)
Этифибатид*	Болюс 180 мкг/кг в вену, инфузия 2 мкг/кг/мин.	Болюс не подбирается, уменьшить скорость инфузии до 1 мкг/кг/мин., если СКФ <50 мл/мин./1,73 м ²	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Тирофибан*	Болюс 25 мкг/кг или 10 мкг/кг в вену, инфузия 0,15 мкг/кг/мин.	Доза не корректируется	Болюс не подбирается, уменьшить скорость до 0,05 мкг/кг/мин.	Не рекомендуется
Абциксимаб*	Болюс 0,25 мкг/кг в вену, инфузия 0,125 мкг/кг/мин. (максимум 10 мкг/мин.)	Нет специальных рекомендаций по применению абциксимаба или подбора дозы при почечной недостаточности. Требуется тщательная оценка риска кровотечений.		

Сокращения: ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

7. **Антикоагулянты.** Антикоагулянтная терапия назначается всем пациентам при установлении диагноза ОКС. В качестве антикоагулянтов в острой фазе ОКСбпСТ допустимо применение таких препаратов, как:

- фондапаринукс (п/к введение) (I B);
- низкомолекулярный гепарин (эноксапарин, в/в болюс и п/к введение) (I B);
- НФГ (должен вводиться только в/в и под контролем АЧТВ) (I B).

Фондапаринукс (2,5 мг/сут. п/к) рекомендуется как препарат, имеющий оптимальный профиль эффективности/безопасность у пациентов с ОКСбпСТ вне зависимости от выбранной тактики лечения. При невозможности назначения фондапаринукса альтернативой для проведения антикоагулянтной терапии являются эноксапарин или НФГ.

Пациентам, получившим фондапаринукс (2,5 мг п/к в сутки), при проведении ЧКВ дополнительно вводится НФГ в/в болюс 70–85 МЕ/кг (или 50–60 МЕ/кг в случае сочетания с ингибиторами ГРПб/Ша).

Эноксапарин назначается в дозе 1 мг/кг подкожно два раза в день или 1 мг/кг один раз в день при СКФ <30 мл/мин./1,73 м². НМГ не следует назначать пациентам с СКФ <15 мл/мин./1,73 м². Пациентам с ОКСбпСТ, получившим в качестве предварительного лечения эноксапарин, никаких дополнительных введений эноксапарина во время ЧКВ не рекомендуется, если последняя подкожная инъекция вводилась <8 ч. до ЧКВ, в то время как дополнительный внутривен-

ный болюс 0,3 мг/кг рекомендуется, если последняя подкожная инъекция эноксапарина вводилась ≥8 ч. до проведения ЧКВ.

НФГ назначается с учетом массы тела в виде начального болюса 60–70 МЕ/кг (максимально до 5000 МЕ) с последующей инфузией 12–15 МЕ/кг/ч. до максимальной величины 1000 МЕ/ч. (контроль АЧТВ, терапевтическое окно 50–75 с., что соответствует уровню в 1,5–2,5 раза выше нормы). В условиях ЧКВ НФГ вводится болюсом или под контролем АЧТВ (в диапазоне 250–350 сек., или 200–250 сек., если применен ингибитор гликопротеина Пб/Ша) или с учетом массы тела (обычно 70–100 МЕ/кг, или 50–70 МЕ/кг в комбинации с ингибитором ГП Пб/Ша).

Бивалирудин* назначается в дозе 0,1 мг/кг внутривенно болюсно с последующим введением 0,25 мг/кг/ч. Бивалирудин (0,75 мг/кг в/в болюсно с последующим введением 1,75 мг/кг/ч. на протяжении 4 ч. после процедуры) рекомендован как альтернатива НФГ с ингибитором ГРПб/Ша во время ЧКВ (I A).

НОАК. После отмены парентеральной антикоагулянтной терапии у пациентов с ОКСбпСТ без ишемического инсульта/ТИА в анамнезе с высоким ишемическим риском и низким риском кровотечения, получающих аспирин и клопидогрел, может быть рассмотрен прием ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки (в течение около 1 года) (II B).

Ривароксабан 2,5 мг не рекомендуется у пациентов, принимающих тикагрелор, и применяется с осторожностью у пациентов >75 лет или массой тела <60 кг.

Таблица 15. Дозировка антикоагулянтов у пациентов с нормальной и нарушенной почечной функцией

Лекарство	Рекомендации		
	Функция почек в норме или ХБП 1–2 стадия (СКФ >30 мл/мин./1,73 м ²)	4 стадия ХБП (СКФ 15–29 мл/мин./1,73 м ²)	5 стадия ХБП (СКФ <15 мл/мин./1,73 м ²)
Нефракционированный гепарин	До коронарной ангиографии: 60–70 МЕ/кг в/в (максимально 5000 МЕ) и инфузия (12–15 МЕ/ч) (максимально 1000 МЕ), целевое АЧТВ 1,5–2,5 от контрольного. Во время ЧКВ: 70–100 МЕ/кг в/в (50–70 МЕ/кг при сочетании с ингибитором ГП Пб/Ша)	Нет регулировки дозы	Нет регулировки дозы
Эноксапарин	1 мг/кг п/к 2 раза в день	1 мг/кг п/к 1 раз в день	Не рекомендуется
Фондапаринукс	2,5 мг п/к 1 раз в день	Не рекомендуется при СКФ <20 мл/мин./1,73 м ²	Не рекомендуется
Бивалирудин*	0,75 мг/кг в/в болюсно, инфузия 1,75 мг/кг/ч.	Болюс не подбирается, снижение скорости инфузии до 1 мг/кг/ч.	На диализе, болюс не подбирается, снижение скорости инфузии до 0,25 мг/кг/ч.

Таблица 16. Предлагаемые стратегии по сокращению риска кровотечения, связанного с ЧКВ

Доза антикоагулянтов должна корректироваться в зависимости от массы тела и почечной функции, особенно у женщин и пожилых

Предпочтителен радиальный доступ

Рекомендовано применение ингибиторов протонной помпы пациентам с ДАТ и средним риском желудочно-кишечных кровотечений (гастроинтестинальные язвы/кровотечения в анамнезе, антикоагулянтная терапия, хронический прием НПВП/кортикостероидов, или 2 и более среди лиц ≥ 65 лет, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, инфицирование *Helicobacter pylori*, хронический прием алкоголя)

Пациентам на пероральных антикоагулянтах:

- ЧКВ проводится без прерывания приема АВК или пероральных антикоагулянтов, не являющихся АВК.
- Пациентам с АВК не назначать НФГ при МНО $>2,5$.
- Пациентам на пероральных антикоагулянтах, не являющихся АВК, независимо от времени последнего приема дополнительно вводится низкомолекулярный парентеральный антикоагулянт (эноксапарин 0,5 мг/кг в/в или НФГ 60 МЕ/кг).

Аспирин показан, но следует избегать предварительного назначения ингибиторов P2Y12.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa только для профилактики перипроцедурных осложнений.

Прекращение приема антикоагулянтов должно быть рассмотрено после проведения ЧКВ, если нет других показаний.

Сокращения: ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия, МНО – международное нормализованное отношение, АВК – антагонисты витамина К, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, НФГ – нефракционированный гепарин.

8. **Статины.** Статины у пациентов с ОКСбпСТ должны быть назначены с первого дня поступления в стационар и необходимо продолжать на амбулаторном этапе в максимальной терапевтической дозе и продолжать пожизненно (I A).

9. **ИАПФ или сартаны** назначаются, если у пациента имеется снижение ФВ ЛЖ $<40\%$, СН, артериальная гипертензия или СД с необходимостью продолжать на амбулаторном этапе (I A).

10. **Антагонисты минералокортикоидных рецепторов** назначаются пациентам с ОКСбпСТ с выявленной ФВЛЖ $<35\%$, клиникой СН или выявленным СД при отсутствии тяжелых проявлений почечной недостаточности и гиперкалиемии (I A).

11. **Ингибитор протонной помпы** в комбинация с ДАТ рекомендуется у больных при высоком риске кровотечений из желудочно-кишечного тракта (язвы/кровотечения ЖКТ, прием антикоагулянтов, кортикостероидов, НПВС) или два или более из факторов риска (возраст 65 лет и старше, диспепсии, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инфекция *Helicobacter Pylori*, хроническое употребление алкоголя) (I B).

Перечень основных лекарственных средств:

1. **Нитроглицерин** (раствор 0,1% для инъекций в ампулах по 10 мл, таблетка 0,0005 г; аэрозоль).
2. **Морфин** (раствор для инъекций в ампуле 1% по 1 мл).
3. **Ацетилсалициловая кислота** (таблетка, 500 мг).
4. **Кислород** для ингаляций (медицинский газ).
5. β -блокаторы: **Метопролол** (таблетка 50 мг, ампулы 1% 5,0 мл) или Антикоагулянты: **Фондапаринукс** (шприц 0,5 мл 2,5 мг) или **Эноксапарин** натрия (шприц 0,2 и 0,4 мл) или **НФГ** (5000 МЕ, флаконы).
6. **Тикагрелор** (таблетка, 90 мг) или **Клопидогрел** (таблетка, 75 мг).
7. Статины: **Аторвастатин** (таблетка 10, 20,

40 мг) или **Розувастатин** (таблетка 5, 10, 20 мг).

8. **ИАПФ: Каптоприл** (25, 50 мг) или **Зофенаприл** (таблетка 7,5, 30 мг) или **Рамиприл** (таблетка 5, 10 мг) и др. При непереносимости ИАПФ назначаются сартаны: **Валсартан** (таблетка 40, 80, 160 мг).

9. Физиологический раствор (0,9% 200 мл, флакон).

Перечень дополнительных лекарственных средств:

1. Блокаторы протонной помпы (**пантопрозол**), но не омепразол.
2. **Ривароксабан** (таблетка 2,5, 15 мг).
3. Антагонист витамина К – **Варфарин** (таблетка 2,5 и 5 мг).
4. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в дозе нейрогормонального модулятора: **Спиролактон** (12,5; 25, 50 мг) или **Эплеренон***.
5. **Амлодипина** безилат (таблетка, 5, 10 мг) при вазоспастической стенокардии.
6. **Изоптин** (ампулы 2 мл, 5 мг) или Дилтиазем при противопоказаниях к β -блокаторам.
7. **Амиодарон** (ампулы 3 мл, 150 мг).
8. **Лидокаин** гидрохлорид (ампулы 10% 2 мл) при отсутствии амиодарона.
9. **Атропина** сульфат (ампулы 0,1% 1 мл).
10. **Добутамин*** (флакон 20 мл, 250 мг; ампулы 5% 5 (концентрат для вливаний)).
11. **Дофамин** (ампулы 0,5% или 4%, 5 мл).
12. **Левосимендан** (2,5 мг/мл, флакон 5 мл).
13. **Норадреналина гидротартрат*** (ампулы 0,2% 1 мл).
14. **Адреналина гидрохлорид** (ампулы 0,1% 1 мл).
15. **Эптифибатид*** (во время ЧКВ для предотвращения угрожающих ситуаций или тромботических осложнений).
16. **Бивалирудин***.
17. **Диазепам** (ампулы 2 мл – 10 мг).

Таблица 17. Рекомендации по периоперационному применению антиагрегантной терапии у пациентов с ОКСбпСТ, нуждающихся в АКШ

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендованы ингибиторы P2Y12 независимо от стратегии реваскуляризации в дополнение к аспирину с продолжительностью применения 12 месяцев в отсутствии противопоказаний, таких как повышенный риск кровотечения.	I	A
Группе кардиологов (Heart Team) рекомендовано оценивать индивидуальные риски ишемии и кровотечения, а также определять сроки проведения АКШ, так же, как и ДАТ.	I	C
Рекомендовано осуществление АКШ без задержки пациентам с гемодинамической нестабильностью, продолжающейся ишемией миокарда или очень высоким риском анатомии коронарных артерий, независимо от антиагрегантной терапии.	I	C
Аспирин рекомендован через 6–24 ч. после АКШ в отсутствие продолжающегося кровотечения.	I	A
Рекомендовано продолжение приема низких доз аспирина несмотря на АКШ.	I	B
Стабилизированным пациентам, требующим проведения КШ и находящимся на ДАТ, должно быть рассмотрено прекращение приема тикагрелора и клопидогреля за 5 дней	IIa	B
Следует рассмотреть возобновление приема ингибиторов P2Y12 после АКШ, как только это станет безопасным	IIa	C

Особенности лечения у отдельных групп пациентов

Таблица 18. Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпСТ с сахарным диабетом

Рекомендации	Класс	Уровень
Контроль уровня глюкозы крови		
Рекомендовано проверять всех пациентов с ОКСбпСТ на наличие диабета и часто мониторировать уровень глюкозы крови пациентам с установленным диабетом и гипергликемией при поступлении.	I	C
Сахароснижающая терапия должна быть рассмотрена пациентам с ОКС при уровне глюкозы >10 ммоль/л, с целью адаптации к сопутствующим заболеваниям следует избегать эпизодов гипогликемии.	IIa	C
Менее строгий контроль глюкозы следует рассматривать как в острой фазе, так и при последующих наблюдениях у пациентов с более выраженными сердечно-сосудистыми заболеваниями, более старшего возраста более длительным сроком диабета и с большим числом сопутствующих заболеваний.	IIa	C
Антитромботическое лечение и инвазивная стратегия		
Рекомендовано назначать одинаковое анти тромботическое лечение как пациентам с диабетом, так и без него.	I	C
Инвазивная стратегия имеет преимущества над неинвазивной.	I	A
Рекомендовано мониторировать функцию почек в течение 2–3 дней после коронарной ангиографии или ЧКВ пациентам с исходной почечной недостаточностью или на метформине.	I	C
Пациентам, подвергшимся ЧКВ, предпочтительнее установка нового поколения стентов DES, чем BMS.	I	A
Пациентам со стабилизированной ИБС с многососудистым поражением и приемлемым хирургическим риском предпочтительнее АКШ, чем ЧКВ.	I	A
Пациентам со стабильным многососудистым поражением и оценкой по шкале SYNTAX ≤22 баллов должно быть рассмотрено ЧКВ как альтернатива АКШ	IIa	B

Сокращения: BMS – голметаллический стент, DES – стент с лекарственным покрытием, КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 19. Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпСТ и хронической болезнью почек

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендовано оценивать функцию почек по СКФ у всех пациентов.	I	C
Рекомендовано назначать такую же антитромботическую терапию первой линии как пациентам с нормальной функцией почек с соответствующей корректировкой дозы при наличии показаний.	I	B
В зависимости от степени нарушения почечной функции рекомендуется переход с парентеральной антикоагуляции на НФГ или на скорректированные дозы фондапаринукса, эноксапарина и бивалирудина, так же, как и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.	I	B
Рекомендован переход с п/к или в/в антикоагуляции на инфузию НФГ, скорректированную по АЧТВ при СКФ <30 мл/мин./1,73 м ² (для фондапаринукса при СКФ <20 мл/мин./1,73 м ²).	I	C
Пациентам, подвергающимся инвазивной стратегии, рекомендуется гидратация изотоническим солевым раствором и применение низко- или изоосмолярного контрастного вещества (в минимальном объеме).	I	A
Коронарная ангиография и ЧКВ рекомендованы после тщательной оценки отношения риск-польза, особенно с учетом выраженности нарушения функции почек.	I	B
Пациентам, подвергшимся ЧКВ, предпочтительнее установка нового поколения стентов DES, чем BMS.	I	B
КШ предпочтительнее, чем ЧКВ у пациентов с многососудистым поражением с приемлемым хирургическим риском и ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года.	IIa	B
ЧКВ предпочтительнее, чем АКШ у пациентов с многососудистым поражением с высоким хирургическим риском и ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года.	IIa	B

Сокращения: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, BMS – голометаллический стент, DES – стент с лекарственным покрытием, КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, НФГ – нефракционированный гепарин, в/в – внутривенный, п/к – подкожный.

Таблица 20. Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпСТ с острой сердечной недостаточностью

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендовано проведение неотложной эхокардиографии для оценки функции ЛЖ, состояния клапанов и исключения механических осложнений.	I	C
Неотложная коронарография рекомендована пациентам с острой сердечной недостаточностью, со стойкими симптомами ишемии (стенокардией), отклонениями сегмента ST, кардиогенным шоком.	I	B
Неотложное ЧКВ рекомендовано пациентам с кардиогенным шоком при подходящей анатомии коронарных артерий.	I	B
Неотложное АКШ рекомендовано пациентам с кардиогенным шоком при наличии анатомии коронарных артерий, не подходящей для проведения ЧКВ.	I	B
Пациентам с механическими осложнениями ОКСбпСТ рекомендуется неотложное проведение кардиологического консилиума.	I	C
Установка ВАБК должна быть рассмотрена пациентам с гемодинамической нестабильностью/ кардиогенным шоком в связи с механическими осложнениями.	IIb	C
Кратковременная механическая поддержка кровообращения может быть рассмотрена пациентами с кардиогенным шоком.	IIb	C
Не рекомендуется рутинное применение ВАБК пациентам с кардиогенным шоком.	III	B

Сокращения: КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация, ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ЛЖ – левый желудочек.

Таблица 21. Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпСТ с фибрилляцией предсердий

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем пациентам при поступлении рекомендовано назначение антикоагулянтов при отсутствии противопоказаний.	I	A
Всем пациентам с ФП и повышенным уровнем сердечного тропонина должны быть проведены исследования по выявлению ишемии.	IIa	C

Пациенты с быстрой частотой сокращения желудочков

Электрическая кардиоверсия рекомендована пациентам с гемодинамической нестабильностью	I	C
Электрическая или фармакологическая кардиоверсия амиодароном рекомендованы пациентам при принятии решения о несрочном восстановлении синусового ритма (стратегия контроля ритма). Эта стратегия должна применяться пациентам с первым эпизодом ФП продолжительностью <48 ч. (или пациентам в отсутствии данных за тромб в левом предсердии по данным ЧП-ЭХОКГ) или пациентам, находящимся в терапевтическом диапазоне на антикоагулянтах, по меньшей мере, 3 недели.	I	C
При ФП у гемодинамически стабильных пациентов рекомендовано внутривенное введение β -блокаторов для снижения частоты желудочкового ответа.	I	C
Внутривенное назначение сердечных гликозидов может быть рассмотрено для контроля желудочковой частоты, если ответ на β -блокаторы недостаточен.	IIb	C
При ФП у пациентов, не принимающих β -блокаторы и без признаков сердечной недостаточности может быть рассмотрено внутривенное назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамила, дилтиазема) для снижения частого желудочкового ответа.	IIb	C
Назначение антиаритмиков I класса (энкаинидина, флекаинидина) не рекомендуется	III	B

Сокращения: ЧП-ЭХОКГ – чреспищеводная эхокардиография, ФП – фибрилляция предсердий.

Таблица 22. **Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпСТ с тромбоцитопенией**

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендуется немедленное прекращение введения ингибиторов GPIIb/IIIa и/или гепарина (НФГ, НМГ, других продуктов гепарина) в случае тромбоцитопении <100 000/мл (или >50% относительно снижение по сравнению с исходным количеством тромбоцитов), произошедшей во время лечения.	I	C
Пациентам, находившимся на лечении ингибиторами GPIIb/IIIa, рекомендовано переливание тромбоцитов в случае большого активного кровотечения или наличия асимптомной тромбоцитопении (<100 000/мл)	I	C
Лечение антикоагулянтами, не относящимся к гепаринам, рекомендовано в случае документированной ГИТ или подозрении на ГИТ.	I	C
Для профилактики ГИТ рекомендовано применение антикоагулянтов с низким риском или отсутствием ГИТ или краткий курс НФГ или НМГ	I	C

Сокращения: GP – гликопротеин, ГИТ – гепарин-индуцируемая тромбоцитопения, НМГ – низкомолекулярный гепарин, НФГ – нефракционированный гепарин.

Другие виды лечения: хирургические виды лечения по экстренным показаниям (см. соответствующий протокол по проведению кардиохирургических вмешательств).

Пациенты с однососудистым поражением коронарных артерий должны подвергнуться ЧКВ во время коронарографии. Стратегия реваскуляризации отдельного пациента с ОКСбпСТ с многососудистым поражением должна быть обсуждена командой специалистов (Heart Team) и основываться на клиническом

состоянии, тяжести и распространенности поражения сосудов, характеристик места поражения и шкале SYNTAX (таб. 23). Если коронарная анатомия не позволяет провести ЧКВ, пациенты должны быть подвергнуты неотложному КШ.

Для некоторых пациентов может быть подходящим последовательный подход, состоящий из стентирования места поражения с последующим селективным КШ при доказательстве наличия ишемии и/или ФРК неинфаркт-зависимых артерий.

Таблица 23. **Рекомендации по инвазивной коронарной ангиографии и реваскуляризации у пациентов с ОКСбпСТ**

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам с многососудистым поражением рекомендовано при выборе стратегии реваскуляризации (во время КАГ проведение ЧКВ места поражения, многососудистое ЧКВ, КШ) основываться на клинической картине и сопутствующих заболеваниях, также как и на тяжести поражения (распространенность, ангиографические характеристики поражения, оценка по шкале SYNTAX), согласно локальному кардиологическому протоколу.	I	C
ФРК-контролируемое ЧКВ у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий.	IIa	B
Пациентам, которым планируется короткий курс ДАТ (30 дней) из-за высокого риска кровотечений, предпочтительнее установка DES, чем BMS.	IIb	C

Электронный калькулятор SYNTAX: <http://www.rnoik.ru/files/syntax/>

6) Показания для консультации специалистов:

1. консультация кардиохирурга (при многососудистых поражениях коронарных артерий для решения вопроса о необходимости проведения коронарного шунтирования);
2. консультация аритмолога (при сложных, жизнеугрожающих нарушениях ритма и проводимости; для решения вопроса о необходимости проведения РЧА, установки ЭКС, ИКД, коррекции антиаритмической терапии);
3. консультация невролога (при подозрении на ОНМК и другую острую неврологическую патологию);
4. консультация сосудистого хирурга (при сосудистых осложнениях).
5. при необходимости консультации специалистов по профилю (пульмонолог, эндокринолог, нефролог и др.).

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

1. Непрерывно рецидивирующий болевой синдром;
2. Ухудшение показателей гемодинамики.
3. Появление осложнений (кардиогенный шок, отек легких, нарушения ритма и проводимости, кровотечение и др.).

8) Индикаторы эффективности лечения:

1. Соблюдение временных интервалов при диагностике ОКС (регистрация и интерпретация ЭКГ в течение <10 мин.).
2. Соблюдение временных интервалов определения повышения и снижения уровней тропонина в соответствии с протоколом.
3. Аудит своевременного проведения инвазивных вмешательств с учетом стратификации рисков (у пациентов очень высокого риска проведение КАГ менее <2 ч., высокого риска менее <24 ч., промежуточного риска в течение <72 ч., в группе низкого риска по результатам нагрузочного тестирования).
4. Назначение оптимальной медикаментозной терапии в стационаре и при выписке.
5. Уменьшение сроков пребывания пациента в стационаре.
6. Тенденция к снижению показателей госпитальной летальности.

13. Медицинская реабилитация:

Программа сердечной реабилитации/вторичной профилактики после ОКСбпСТ включает:

Обеспечение приверженности пациента к медикаментозной терапии:

1. Прием поддерживающей дозы АСК 75–100 мг ежедневно у всех пациентов, перенесших ОКСбпСТ неопределенно долго.
2. Назначение ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов в дополнение к АСК рекомендуется в течение 12 месяцев, если у пациента нет противопоказаний, таких как высокий риск развития кровотечений. **Тикагрелор** в поддерживающей дозе – 90 мг

2 р./сут. рекомендуется к назначению при отсутствии противопоказаний (внутричерепное кровоизлияние в анамнезе или продолжающееся кровотечение) у всех пациентов с ОКСбпСТ среднего и высокого риска (с повышенным уровнем тропонина) вне зависимости от выбранной первоначально тактики ведения, включая больных, которым ранее назначался клопидогрел в нагрузочной дозе. Лечение клопидогрелом следует прекратить, если имеется возможность назначения тикагрелора.

Клопидогрел в поддерживающей дозе 75 мг ежедневно рекомендован пациентам, которые не могут принимать тикагрелор или нуждаются в дополнительном назначении непрямых антикоагулянтов (фибрилляция предсердий + ОКС). Укорочение сроков двойной дезагрегантной терапии до 3–6 мес. после ОКС с имплантированным стентом с лекарственным покрытием (DES) допускается у пациентов с высоким риском кровотечений. Пролонгирование двойной дезагрегантной терапии более 12 мес. допустимо у отдельных пациентов после тщательной оценки риска ишемических событий и кровотечений.

3. Рекомендованы ингибиторы протонной помпы в комбинации с ДАТ пациентам с высоким (выше среднего) риском желудочно-кишечных кровотечений (анамнез по желудочно-кишечным язвам/кровотечениям, терапия антикоагулянтами, хронический прием НПВС/кортикостероидов, или наличие 2 и более следующих критериев: возраст ≥ 65 лет, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инфицирование *Helicobacter pylori*, хронический прием алкоголя) (I B).

4. Пациентам, получающим ингибиторы P2Y12 и нуждающимся в проведении несрочной крупной внесердечной операции, нужно отложить операцию на 5 дней при применении тикагрелора и клопидогреля, если это клинически осуществимо и, если пациент имеет высокий риск ишемических событий (IIa C). В случае, если невозможно отложить сердечное хирургическое вмешательство или при наличии осложнений в виде кровотечения, может быть рассмотрено прекращение приема ингибиторов P2Y1 после 1 и 3 месяцев после ЧКВ с BMS и DES нового поколения, соответственно.

5. Рекомендовано начинать высокоинтенсивную терапию статинами как можно раньше при отсутствии противопоказаний и продолжать ее долго (I A).

6. ИАПФ рекомендованы пациентам с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ или сердечной недостаточностью, АГ или СД при отсутствии противопоказаний. БРА являются альтернативой при непереносимости ИАПФ (I A).

7. β -блокаторы рекомендованы пациентам с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ при отсутствии противопоказаний (I A).

8. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов рекомендованы пациентам с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ или при наличии или сердечной недостаточности или СД после ОКСбпСТ, но в отсутствии значительной почечной дисфункции или гиперкалиемии (сывороточный креатинин < 221 ммоль/л (2,5 мг/дл) для мужчин

и <177 ммоль/л (2,0 мг/дл) для женщин, концентрация сывороточного калия <5,0 ммоль/л).

9. Пациентам с ЛПНП ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л), несмотря на максимально переносимую дозу статинов, должно быть рассмотрено дальнейшее снижение ЛПНП с помощью препарата, не являющегося статином (эзетимиб).

Физическая реабилитация. Аэробные физические упражнения в составе программы кардиореабилитации должны быть предложены для пациентов после ОКСбпСТ с необходимостью оценки риска как объема, так и мощности физической нагрузки. По возможности рекомендуются регулярные физические упражнения три или более раз в неделю продолжительностью 30 минут. Малоподвижным пациентам должно быть

настоятельно рекомендовано начинать осуществление легких по интенсивности программ физических упражнений после адекватной стратификации риска, связанного с нагрузкой. Контролируемые тренировки у пациентов высокого риска.

Устранение факторов риска.

10. Отказ от курения у всех пациентов рекомендовать при каждом визите, возможно назначение бупропиона и никотиновых заменителей, как специализированное лечение у всех курящих, избегать пассивное курение (I A).

11. Соблюдение диеты (I A).

12. Достижение целевого систолического АД <140 мм рт.ст. (II B) диастолического АД <90 мм рт.ст. (<85 мм рт.ст. у больных с диабетом (I A)).

Таблица 24. Рекомендации по длительному лечению после перенесенного ОКСбпСТ

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендовано всем пациентам советовать изменения в образе жизни (включая прекращение курения, регулярные физические нагрузки, здоровое питание).	I	A
Рекомендовано начинать высокоинтенсивную терапию статинами как можно раньше при отсутствии противопоказаний и продолжать ее долго.	I	A
ИАПФ рекомендованы пациентам с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ или сердечной недостаточностью, гипертензией или диабетом при отсутствии противопоказаний. БРА являются альтернативой при непереносимости иАПФ.	I	A
β -блокаторы рекомендованы пациентам с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ при отсутствии противопоказаний.	I	A
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, предпочтительнее эплеренон, рекомендованы пациентам с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ или при наличии или сердечной недостаточности или сахарного диабета после ОКСбпСТ, но в отсутствии значительной почечной дисфункции или гиперкалиемии ^a	I	A
Рекомендовано целевое диастолическое артериальное давление <90 мм рт.ст. (<85 мм рт.ст. у больных сахарным диабетом)	I	A
Должно быть рассмотрено участие в хорошо организованной программе кардиореабилитации с целью изменения образа жизни и привычек и повышения приверженности к лечению.	IIa	A
Пациентам с ЛПНП ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л), несмотря на максимально переносимую дозу статинов, должно быть рассмотрено дальнейшее снижение ЛПНП с помощью препарата, не являющегося статином ^b	IIa	B
Должно быть рассмотрено достижение целевого систолического артериального давления <140 мм рт.ст.	IIa	B

Примечание: а – сывороточный креатинин <221 ммоль/л (2,5 мг/дл) для мужчин и <177 ммоль/л (2,0 мг/дл) для женщин, концентрация сывороточного калия <5,0 ммоль/л, б – на момент завершения рекомендаций эта рекомендация относилась только к эзетимибу.

14. Паллиативная помощь не предусмотрена.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

- CCS – Канадское сердечно-сосудистое общество
- BMS – голометаллический стент
- DES – стент с лекарственным покрытием
- ESC/ACCF/АНА/WHF – ЕОК/АКК/АСС/ВФС
- GPP – Наилучшая фармацевтическая практика
- NT-проBNP – концевая часть натрийуретического пептида
- АВК – антагонисты витамина К
- АГ – артериальная гипертензия

- АД – артериальное давление
- АДФ – аденозиндифосфат
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСК – ацетилсалициловая кислота
- АТФ – аденозинтрифосфат
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
- ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация
- ВГН – верхняя граница нормы

ВСС – внезапная сердечная смерть
 вЧТ – высокочувствительный сердечный тропонин
 ГИТ – гепарин-индуцируемая тромбоцитопения
 ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия
 ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
 ИМ – инфаркт миокарда
 ИМспST – инфаркт миокарда с подъемом ST
 ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема ST
 КАГ – коронароангиография
 КШ – коронарное шунтирование
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛНПП – левая ножка пучка Гиса
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 МКБ – международная классификация болезней
 МНО – международное нормализованное отношение
 НМГ – низкомолекулярный гепарин
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
 НОАК – новые оральные антикоагулянты
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 НС – нестабильная стенокардия
 НФГ – нефракционированный гепарин
 ОАК – общий анализ крови
 ОАМ – общий анализ мочи
 ОКС – острый коронарный синдром
 ОКСспST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
 ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ОСН – острая сердечная недостаточность
 ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
 РЧА – радиочастотная абляция
 САД – систолическое артериальное давление
 СД – сахарный диабет
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СЛП – стент с лекарственным покрытием
 СМ ЭКГ – суточное мониторирование артериального давления
 СН – сердечная недостаточность
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий
 ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 ФГДС – фиброгастроудоденоскопия
 ФК – функциональный класс
 ФРК – фракционный резерв кровотока
 ФП – фибрилляция предсердий
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
 ЧП-ЭХОКГ – чреспищеводная эхокардиография
 ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма
 ЭКС – электрокардиостимуляция
 ЭхоКГ – эхокардиография

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

Абсеитова Сауле Раимбековна – доктор медицинских наук, ассоциированный профессор, главный внештатный кардиолог МЗ РК, главный научный сотрудник АО «Национальный научный медицинский центр».

Жусупова Гульнар Каирбековна – доктор медицинских наук, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней факультета непрерывного профессионального развития и дополнительного образования АО «Медицинский университет Астана».

Имантаева Гульнара Мухамедьяровна – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, кафедры кардиологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования».

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

Загоруля Наталья Леонидовна – магистрант, ассистент кафедры внутренних болезней №2 АО «Медицинский университет Астана».

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Список рецензентов:

Васил Вельчев – MD, PhD, президент Болгарского общества кардиологов, член Американской коллегии кардиологов. Клиника кардиологии, Госпиталь университета Светой Анны, Болгария.

19. Список литературы:

- 1) Третье универсальное определение инфаркта миокарда. – 2012.
- 2) Рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема ST. – 2015.
- 3) Рекомендации Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца по ведению пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема ST. – 2012.
- 4) Рекомендации по стабильной стенокардии напряжения Европейского общества кардиологов. – 2013.
- 5) Рекомендации по реваскуляризации миокарда. Европейское общество кардиологов. – 2014.
- 6) Рекомендации Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца по продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с коронарной болезнью сердца. – 2016.



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

Х Международный Конгресс 2017 «Человек и Лекарство – Казахстан»



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

**11 апреля
г. Кызылорда**

**13–14 апреля
г. Караганда**

**19 апреля
г. Уральск**

**21 апреля
г. Актобе**

**26 апреля
г. Усть-
Каменогорск**

**28 апреля
г. Павлодар**

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия, гастроэнтерология,
неврология, терапия

Генеральный спонсор:



Конгресс-оператор:



10.21518/2079-701X-2016-19-12-20

Ключевые положения новых (2016 год) Европейских рекомендаций по управлению дислипидемиями и комментарии



М.Г. Бубнова – д.м.н., профессор
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздрава России, г. Москва

В обзоре представлены основные положения новых рекомендаций Европейских сообществ по управлению дислипидемиями (ДЛП). Сделан акцент на экономическую составляющую профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), выделены четыре группы пациентов с уровнями риска от очень высокого до низкого, обозначены целевые значения липидов крови и значимость конкретных липидов и липопротеидов для определения риска, анализа типа ДЛП и целей гиполипидемической терапии. В обзоре рассмотрены показания для назначения статинов и комбинированной гиполипидемической терапии.

Ключевые слова: *сердечно-сосудистый риск, гиполипидемическая терапия, статины.*

M.G. Bubnova – MD, Professor

State Scientific and Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Key provisions of the new (2016) European guidelines for management of dyslipidemias and comments

The review presents main provisions of the new recommendations of the European communities on the management of dyslipidemia (DLP). The emphasis on the economic component of the prevention of cardiovascular disease (CVD) is made, four groups of patients with levels of risk from very high to low, the target values of blood lipids and the importance of specific lipids and lipoproteins to determine the risk, analysis of the DLP type and goals of lipid-lowering therapy are determined. The review considers indications for prescription of statins and combination lipid-lowering therapy.

Keywords: *cardiovascular risk, Lipid-Lowering therapy, statins.*

В 2016 г. были представлены новые рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейского атеросклеротического сообщества (European Atherosclerosis Society, EAS) при поддержке Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, EACPR) по управлению дислипидемиями (ДЛП) [1]. В настоящих рекомендациях обсуждаются вопросы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с фокусом на коррекцию атерогенных ДЛП.

В Европейских рекомендациях подчеркивается, что ССЗ остаются ведущей причиной смертности. В Европе ежегодно умирает 4 млн. человек от ССЗ – более 2,2 млн. (55%) женщин и более 1,8 млн. (45%) мужчин, хотя в возрасте до 60 лет сердечно-сосудистая смертность преобладает у мужчин [2].

Рекомендации состоят из 12 глав, в которых обсуждаются следующие вопросы: что включает в себя профилактика ССЗ, что такое общий сердечно-сосудистый риск (СС-риск) и как его оценивать, какие липидные параметры в крови следует определять и как их интер-

претировать, каковы цели гиполипидемической терапии, каковы немедикаментозные подходы к лечению ДЛП, какие лекарственные средства применяются при гиперхолестеринемии (ГХС), гипертриглицеридемии (гиперТГ) и при низком уровне холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП), как управлять ДЛП в отдельных группах пациентов, как осуществлять мониторинг гиполипидемической терапии и какова стратегия повышения приверженности пациентов назначаемой терапии.

В представленном обзоре обсуждаются некоторые основные

положения Европейских рекомендаций по управлению ДЛП.

ПОЛОЖЕНИЕ 1: Клинико-экономическая эффективность профилактики ССЗ

В рекомендациях подчеркивается клинико-экономическая эффективность профилактики ССЗ и важность ее проведения как на популяционном уровне, так и у конкретных индивидуумов, в первую очередь у лиц с высоким риском ССЗ и пациентов с доказанными ССЗ. При этом доказанными экономически эффективными методами являются изменение образа жизни, включающее соблюдение принципов здорового питания, повышение физической активности (ФА), отказ от курения, а также снижение факторов риска (ФР), таких как повышенный уровень ХС и артериального давления (АД).

Стремление к здоровому образу жизни на популяционном уровне экономически более эффективно, чем лекарственная терапия (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств B).

Экономическая эффективность профилактики зависит от различных факторов: исходной величины СС-риска, возраста популяции (индивидуума), стоимости лекарства или других вмешательств, компенсации за выполненные процедуры и выбранной профилактической стратегии. Снижение смертности от ССЗ (более чем наполовину) в последние 30 лет объясняют уменьшением уровней ХС и снижением средних значений АД, а также уменьшением числа курящих [3–5]. Однако этой положительной тенденции частично противостоит наблюдаемое в последнее десятилетие увеличение других ФР – ожирения и сахарного диабета (СД) 2-го типа. Росту абсолютно-го числа ССЗ также способствует увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста [6].

В настоящее время для большинства не рекомендуется генотипирование для оценки риска пациента. Этот метод следует рассматривать при диагностике специфических генетических форм гиперлипидемий

Применение статинов для снижения уровня ХС крови и медикаментозный контроль АД являются экономически эффективными мерами [7–9]. В отчете национальной программы Великобритании (NICE – National Institute for Health and Care Excellence) указывается, что снижение популяционного СС-риска под влиянием национальной программы Великобритании на 1% способно предупреждать развитие 25 000 случаев ССЗ и сохранять 40 млн. евро ежегодно [10]. Вероятно, существенную роль в снижении СС-риска в популяции может сыграть внедрение в практику назначения лицам старше 55 лет комбинированной таблетки («полипила») [11, 12]. Однако в рекомендациях справедливо указывается на необходимость проведения более масштабных исследований с целью подтверждения реальной эффективности «полипила» для первичной профилактики.

В рекомендациях подчеркивается важность пожизненного улучшения образа жизни и длительного сохранения пониженных уровней ХС и АД у здоровых лиц, пациентов с доказанными ССЗ или с высоким риском их развития в любом возрасте.

ПОЛОЖЕНИЕ 2: Оценка общего СС-риска

Величина СС-риска пациента складывается из суммарного влияния разных ФР. Как и в предыдущих европейских рекомендациях определять величину СС-риска предлагается по системе SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation). Эта система идентифицирует СС-риск у лиц без доказанных ССЗ (т.е. в первичной профилактике). Исключения составляют пациенты с документированными ССЗ, СД

1-го и 2-го типов, очень высоким уровнем индивидуальных ФР, хронической болезнью почек (ХБП), имеющие автоматически очень высокий или высокий СС-риск. Система SCORE включает в себя следующие ФР: уровень общего ХС и АД, статус курения, пол и возраст. Для улучшения оценки риска в электронной системе SCORE (HeartScore) включена концентрация ХС ЛВП.

В рекомендациях-2016, как и ранее, выделяют четыре группы СС-риска:

■ Группа очень высокого СС-риска:

Доказанные ССЗ: перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), острый коронарный синдром (ОКС), коронарная реваскуляризация – чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ), другие процедуры реваскуляризации на артериях, инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), периферический атеросклероз. К этой группе относят также лиц с документированными признаками атеросклероза, выявленными методами коронарной ангиографии, ультразвукового или томографического исследований.

СД с поражением органов-мишеней (ПОМ) (например, с протеинурией) или «большими» ФР (курение, ГХС, артериальная гипертония (АГ)).

Тяжелые ХБП: скорость клубочковой фильтрации (ЖФ) <30 мл/мин./1,73 м².

Величина 10-летнего СС-риска по SCORE ≥10%.

■ Группа высокого СС-риска:

Заметное повышение одного ФР, в частности общего ХС >8 ммоль/л (при семейной ГХС) или АД ≥180/110 мм рт.ст.

Большинство других пациентов с СД (некоторые пациенты СД 1-го типа могут иметь низкий или умеренный СС-риск).

Умеренная степень выраженности ХБП СКФ (30–59 мл/мин./1,73 м²).

Величина 10-летнего СС-риска по SCORE ≥5% и <10%.

■ **Группа умеренного СС-риска:**
Величина 10-летнего СС-риска по SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$.

■ **Группа низкого СС-риска:**
Величина 10-летнего СС-риска по SCORE $< 1\%$.

Для пациентов с умеренным СС-риском с целью улучшения его классификации предлагается определять другие метаболические факторы, включая концентрацию аполипопротеина (апо) В, липопротеина (а) (ЛП (а)), триглицеридов (ТГ), высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ). В таблице 1 представлены рекомендации по оценке СС-риска.

К факторам, модифицирующим величину СС-риска, предлагается также относить ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² и абдоминальное ожирение (окружность талии (ОТ) ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин), низкую ФА, стресс, семейную историю развития ишемической болезни сердца (ИБС) в возрасте < 55 лет у мужчин и < 60 лет у женщин, аутоиммунные воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, псориаз и др.), психиатрические нарушения, инъекционное лечение состояния

иммунодефицита, фибрилляцию предсердий (ФП), гипертрофию левого желудочка, ХЗБ, синдром обструктивного апноэ.

В настоящее время для большинства не рекомендуется генотипирование для оценки риска пациента. Этот метод следует рассматривать при диагностике специфических генетических форм гиперлипидемий (ГЛП).

Статины остаются препаратами первого выбора в управлении ДЛП. Подчеркивается, что степень снижения уровня ХС ЛНП является дозозависимой и варьирует между разными статинами

Россия как страна с высокими показателями сердечно-сосудистой смертности $\geq 450/100\ 000$ для мужчин или $\geq 350/100\ 000$ для женщин (согласно статистике ВОЗ в 2012 г.) отнесена к странам высокого СС-риска.

ПОЛОЖЕНИЕ 3: Оценка липидных параметров

Скрининг липидов крови на выявление ДЛП рекомендуется у всех взрослых лиц в возрасте ≥ 40

лет для мужчин и ≥ 50 лет для женщин (или в период менопаузы), особенно при наличии других ФР. ХС ЛНП рассматривается как первичная цель липидного анализа для скрининга, оценки СС-риска, диагностики и лечения.

Предлагаемый для внедрения в клиническую практику ХС не-ЛВП отражает общее количество атерогенных липопротеидов (ЛП), включая ЛП, богатые ТГ, и хорошо соотносится с уровнем аполипопротеина (апо) В. Этот показатель представляет собой разницу между общим ХС и ХС ЛВП и, очевидно, является даже лучшим индикатором риска, чем ХС ЛНП. В таблице 2 представлены рекомендации по анализу липидов крови до начала терапии с целью характеристики ДЛП.

ПОЛОЖЕНИЕ 4: Цели гиполипидемической терапии

В новых рекомендациях по управлению ДЛП представлен дифференцированный подход к контролю уровня разных липидов и ЛП в крови, определены цели гиполипидемической терапии и обо-

Таблица 1. Рекомендации по оценке СС-риска

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Общий СС-риск с помощью системы SCORE рекомендуется оценивать у асимптомных лиц старше 40 лет без доказанных ССЗ, диабета, ХБП или семейной ГХС	I	C
Высокий и очень высокий СС-риск определяется у пациентов с доказанными ССЗ, СД, тяжелыми и умеренно выраженными ХБП, высоким уровнем одного ФР, семейной ГХС или с величиной СС-риска по системе SCORE $\geq 5\%$	I	C

Таблица 2. Рекомендации по анализу липидов до начала терапии

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
ХС ЛНП – первичная цель анализа	I	C
ХС ЛВП – рекомендуется определять	I	C
ТГ – дополнительная информация о риске и выборе терапии	I	C
ХС не-ЛВП – рекомендуется для определения, особенно при высоких ТГ	I	C
Апо В – альтернатива определению ХС не-ЛВП	IIa	C
ЛП (а) – рекомендован для определения в селективной когорте пациентов для уточнения величины СС-риска	IIa	C
Общий ХС – обычно недостаточно для характеристики ДЛП	IIb	C

Таблица 3. Рекомендации для оценки липидов и ЛП в качестве целей гиполипидемической терапии в профилактике ССЗ

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
ХС ЛНП – рекомендуется как первичная цель терапии	I	A
Общий ХС – может рассматриваться как цель терапии только при невозможности определения ХС ЛНП	IIa	A
ХС не-ЛВП – следует рассматривать как вторичную цель терапии у лиц с гиперТГ, СД и метаболическим синдромом	IIa	B
Апо В – следует рассматривать как вторичную цель терапии, когда это возможно	IIa	B
ХС ЛВП – не следует рассматривать как показатель цели гиполипидемической терапии	III	A
Величина отношения апо В/апоА1 и ХС не-ЛВП/ХС ЛВП – не рекомендованы в качестве определения цели терапии	III	B

Таблица 4. Рекомендации по целевому уровню ХС ЛНП

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Пациент очень высокого СС-риска: ХС ЛНП как цель терапии <1,8 ммоль/л или снижение на ≥50%, если ХС ЛНП в пределах 1,8–3,5 ммоль/л	I	B
Пациент высокого СС-риска: ХС ЛНП <2,6 ммоль/л или снижение на ≥50%, если ХС ЛНП в пределах 2,6–5,2 ммоль/л	I	B
Пациент низкого или умеренного СС-риска: ХС ЛНП <3,0 ммоль/л	IIa	C

значены целевые уровни ХС ЛНП для конкретной величины СС-риска. Липиды и ЛП, рекомендуемые и нерекомендуемые к анализу при выборе цели гиполипидемической терапии, представлены в таблице 3.

Уровень ХС ЛНП по-прежнему рекомендуется в качестве первичной цели гиполипидемической терапии. ТГ не является целью гиполипидемической терапии, за исключением пациентов с высокими ТГ и низким ХС ЛВП. В то же время концентрацию ТГ >1,7 ммоль/л следует рассматривать как маркер повышенного СС-риска. Уровень ТГ >10 ммоль/л расценивается как тяжелая гиперТГ, которая ассоциирована с высоким риском развития панкреатита.

Известно, что низкий уровень ХС ЛВП увеличивает СС-риск. В то же время нет четких доказательств, что повышение данного липопротеида снижает СС-риск. Поэтому уровень ХС ЛВП не рекомендуется в качестве цели гиполипидемической терапии в

профилактике ССЗ, но его уровень >1,0 ммоль/л у мужчин и >1,2 ммоль/л у женщин является маркером низкого СС-риска. Уровень ХС не-ЛВП особенно полезно рассчитывать при отсутствии достижения цели ХС ЛНП и при гиперТГ.

В рекомендациях подтверждается, что интервенционная стратегия гиполипидемической терапии основывается на величине СС-риска и уровне ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в крови. В таблице 4 представлены целевые уровни ХС ЛНП с учетом конкретного СС-риска.

В рекомендациях 2016 г. указывается, что связь между снижением уровня ХС ЛНП и уменьшением СС-риска прямолинейная. При любом исходном уровне ХС ЛНП величина снижения относительного риска (ОР) развития ССО остается постоянной. Хотя известно, что при исходно более высоких значениях ХС ЛНП и/или величине СС-риска следует ожидать большее снижение абсолютного

риска ССО. При этом клиническая польза от снижения уровня ХС ЛНП не зависит от того, с помощью какого класса препаратов достигается это снижение.

В рекомендациях 2016 г. отсутствуют нижние пределы снижения уровня ХС ЛНП, хотя подчеркивается, что снижать ХС ЛНП целесообразно как можно ниже, по крайней мере у пациентов очень высокого СС-риска.

Рекомендации по достижению вторичной цели гиполипидемической терапии:

ХС не-ЛВП – <2,6 ммоль/л при очень высоком СС-риске и <3,4 ммоль/л при высоком СС-риске (при этом цель ХС не-ЛВП калькулируется как цель ХС ЛНП +0,8 ммоль/л).

Апо В <80 мг/дл при очень высоком СС-риске и <100 мг/л при высоком СС-риске.

Цели терапии, направленной на профилактику ССЗ и риска их осложнений, включают также:

- отказ от курения (в любой форме),
- соблюдение диеты с низким содержанием насыщенного жира,
- достижение и поддержание ИМТ 20–25 кг/м² и ОТ <94 см для мужчин и <80 см для женщин,
- уровень АД <140/90 мм рт.ст. (уровни АД могут быть ниже у пациентов с СД 2-го типа и у пациентов без СД на антигипертензивной терапии),
- при СД концентрация гликированного гемоглобина (HbA1c) <7% (<53 ммоль/моль),
- повышение ФА: 2,5–5 ч. умеренной ФА в неделю или 30–60 минут в большинстве дней.

ПОЛОЖЕНИЕ 5:
Гиполипидемическая терапия

В настоящих рекомендациях позиция статинов в лечении нарушений липидного обмена не только не изменилась, но даже укрепилась. **Статины остаются препаратами первого выбора в управлении ДЛП.** Подчеркивается, что степень снижения уровня ХС ЛНП является дозозависимой и варьирует между разными статинами. Имеются также внутрииндивидуальные вариации в снижении уровня ХС ЛНП на те же самые дозы статина. Плохой ответ

на терапию статинами в клинических исследованиях можно объяснить не только низкой приверженностью пациентов терапии, но и мутациями генов, кодирующих метаболизм ХС, транспорт статина и его метаболизм в печени.

В крупном мета-анализе СТТ (Cholesterol Treatment Trialists) с включением 170 000 пациентов из 26 рандомизированных клинических исследований показано, что каждое снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л сопряжено с 10%-ным снижением всех случаев смертности и 20%-ным снижением смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) [13]. Риск основных сердечно-сосудистых событий (СС-событий) снижается на 23% и инсульта на 17% на каждый 1 ммоль/л снижения концентрации ХС ЛНП.

В таблице 5 представлены рекомендации по лечению ГХС. Современная тенденция в профилактике ССЗ через коррекцию ХС ЛНП – это исходное назначение статина в высокой или максимально переносимой дозе.

Клиническое преимущество интенсивной терапии в снижении риска ССО было продемонстрировано в двух ранее выполненных исследованиях с оригинальным аторвастатином (Липримар): TNT (Treating to New Targets), где у больных с доказанной ИБС (n=10 001) и уровнем ХС ЛНП <3,4 ммоль/л сравнивался клинический эффект

длительной терапии (4,9 года) двумя дозами аторвастатина – высокой (80 мг) и низкой (10 мг), а также в исследовании IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering), оценивающим у больных, недавно перенесших ИМ (n=8 888), клиническую пользу длительного (4,8 лет) приема аторвастатина в дозе 80 мг (высокая доза) и симвастина в дозе 20 мг (низкая доза) [14, 15]. В таблице 6 представлены сравнительные эффекты от терапии статинами в двух режимах назначения.

В новых рекомендациях сделан акцент на целесообразность активного перехода к комбинированной терапии в условиях недостижения цели ХС ЛНП на терапии статинами. В качестве первой линии рассматривается комбинация статина с эзетимибом

У пациентов с высоким СС-риском и гиперТГ (при уровне ТГ >2,3 ммоль/л) в качестве препаратов первой линии может рассматриваться назначение статинов (класс *Пв*, уровень *В*). Такие статины, как аторвастатин, розувастатин и питавастатин, продемонстрировали заметное снижение уровня ТГ, особенно в высокой дозе при повышенных ТГ. При сохранении уровня ТГ >2,3 ммоль/л и высокого СС-риска статина рекомендовано комбинировать с фе-

Таблица 5. Рекомендации по лечению ГХС

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Статины в высокой дозе или максимально переносимой дозе для достижения цели	I	A
При непереносимости статинов эзетимиб или секвестранты желчных кислот	IIa	C
При недостижении цели ХС ЛНП		
Комбинация <i>статинов</i> + эзетимиб	IIa	B
Комбинация <i>статинов</i> + <i>секвестранты желчных кислот</i>	IIb	C
У пациентов с высоким СС-риском при сохранении высокого уровня ХС ЛНП, несмотря на терапию максимальной дозой статина, в комбинации с эзетимибом или у пациентов с непереносимостью статина рассмотреть назначение ингибитора PCSK9	IIb	C

Примечание. PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

Таблица 6. Клиническое преимущество интенсивной терапии (аторвастатин 80 мг) в снижении риска ССО у больных ИБС в рандомизированных исследованиях

Исследование TNT		Исследование IDEAL	
Клинические исходы	Аторвастатин 80 мг vs Аторвастатин 10 мг	Клинические исходы	Аторвастатин 80 мг vs Симвастатин 20 мг
Уровни ХС ЛНП к концу терапии	2,0 ммоль/л vs 2,6 ммоль/л	Уровни ХС ЛНП к концу терапии	2,1 ммоль/л vs 2,7 ммоль/л
ОР (95%-ный доверительный интервал), достоверность (p)			
Основные СС-события	0,78 (0,69–0,89) p<0,001	Любое СС-событие	0,84 (0,78–0,91) p<0,001
Любое коронарное событие	0,79 (0,73–0,86) p<0,001	Любое осложнение ИБС	0,84 (0,76–0,91) p<0,001
ИМ нефатальный	0,78 (0,66–0,93) p=0,004	ИМ нефатальный	0,83 (0,71–0,98) p=0,02
Инсульт фатальный и нефатальный	0,75 (0,59–0,96) p=0,02	Реваскуляризация миокарда	0,77 (0,69–0,86) p<0,001
Госпитализация с первично диагностированной ХСН	0,74 (0,59–0,94) p=0,01	Заболевания периферических артерий	0,76 (0,61–0,96) p=0,02

нофибратом (*класс Ib, уровень C*). Если уровень ТГ недостаточно снижается посредством статинов и/или фибратов, то можно назначить омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) в дозе 2–4 г/день (при хорошей переносимости). У больных с повышенными уровнями ТГ первичной целью является достижение целевого значения ХС ЛНП в соответствии с величиной СС-риска пациента.

Статины способны повышать уровень ХС ЛВП на 5–10%. В новых рекомендациях обозначается позиция, что статины наряду с фибратами могут рассматриваться для повышения низкого уровня ХС ЛВП (*класс Ib, уровень B*). Эффективность фибратов в повышении уровня ХС ЛВП более заметна у лиц с СД 2-го типа (*класс Ib, уровень B*).

ПОЛОЖЕНИЕ 6:

Комбинированная терапия

В рекомендациях четко определена роль терапии, назначаемой на «вершине» статинов, для снижения СС-риска. В новых рекомендациях сделан акцент на целесообразность активного перехода к комбинированной терапии в условиях недостижения цели ХС ЛНП на терапии статинами. В качестве первой линии рассматривается

комбинация статина с эзетимибом.

Комбинированная терапия (статин + эзетимиб) особенно показана пациентам с высоким и очень высоким СС-риском, где имеются проблемы с достижением цели терапии на максимально переносимой дозе статина, или при непереносимости высокой дозы статина. В первую очередь это пациенты с семейной ГХС, ОКС, после реваскуляризации миокарда, ХБП, после трансплантации органов, пожилые, а также пациенты других групп.

В рекомендациях отражен процесс «осмысления» позиции нового класса гиполипидемических препаратов – ингибиторов PCSK9 в качестве второй линии комбинированной терапии (к статинам, эзетимибу или к комбинации *статин + эзетимиб*).

Особое место в показаниях ингибиторов PCSK9 отводится наследственным нарушениям метаболизма липидов – гомозиготной и гетерозиготной семейной ГХС (СГХС). Пациенты с гетерозиготной СГХС требуют лечения высокими дозами статинов, часто в комбинации с эзетимибом (*класс I, уровень C*). Цель такой терапии – достижение уровня

ХС ЛНП <2,6 ммоль/л, а в присутствии ССЗ <1,8 ммоль/л (*класс Ia, уровень C*). Если цель не достигнута, то рекомендуется максимально возможное снижение ХС ЛНП с использованием комбинированной терапии (*класс Ia, уровень C*).

Лечение посредством ингибиторов PCSK9 следует рассматривать у пациентов с ССЗ или с другими факторами высокого СС-риска, семейной историей ИБС в очень молодом возрасте, высоким уровнем ЛП (а) и при непереносимости статинов (*класс Ia, уровень C*). Антитела к PCSK9 недавно были зарегистрированы для лечения больных с СГХС. Показано, что они очень эффективны в снижении ХС ЛНП – в среднем на 60% на «вершине» терапии статинами.

Конечно же, в отношении более широкого применения ингибиторов PCSK9 остаются вопросы, которые связаны с тем, что они пока испытаны в относительно небольших и краткосрочных исследованиях, что достаточно для исследований 3-й фазы, но недостаточно, чтобы оценить отдаленные результаты, побочные свойства. Наконец, высокая стоимость ингибиторов PCSK9, вероятно, будет фактором, ограничивающим их широкое применение.

**ПОЛОЖЕНИЕ 7:
Гиполипидемическая
терапия в отдельных
группах**

Статины рассматриваются как первая линия терапии и достижения целевого уровня ХС ЛНП у большинства пациентов. При этом хотелось бы остановиться на некоторых отдельных группах пациентов, где назначение гиполипидемической терапии является предметом дискуссии.

Женщины. Полезность назначения статинов женщинам в первичной профилактике менее доказана по сравнению с мужчинами. Это обусловлено их более низким риском и меньшим количеством участников в рандомизированных исследованиях. Однако выполненные мета-анализы подчеркивают аналогичный эффект от терапии статинами у женщин и мужчин в первичной и вторичной профилактике. Итак, статины рекомендуются женщинам в качестве средства первичной профилактики при высоком СС-риске и всем пациенткам во вторичной профилактике. Липидснижающая терапия не должна назначаться в период планируемой беременности, в течение беременности и в период кормления ребенка (могут рассматриваться только секвестранты желчных кислот).

Пожилые. Статины эффективны у пожилых пациентов с до-

казанными ССЗ, как и у молодых (класс I, уровень A).

Однако в рекомендациях подчеркивается, что из-за коморбидных состояний и изменений фармакокинетики лекарств терапию статинами следует начинать с низких доз и далее титровать до такой же цели, как и у молодых (класс II, уровень C). Статины в первичной профилактике показаны пожилым при наличии АГ, курении, ДЛП, СД (класс IIa, уровень B). В рекомендациях подчеркивается, что данные об эффективности статинов в возрасте 80–85 лет ограничены.

СД и метаболический синдром (МС). Атерогенная ДЛП, выявляемая при СД, – один из важных ФР развития ССЗ. При этом, первичной целью назначаемой гиполипидемической терапии является коррекция уровня ХС ЛНП посредством статинов. При недостижении цели ХС ЛНП на монотерапии статинами следует переводить пациентов на комбинированную терапию. Пациенты с СД 2-го типа моложе 40 лет с короткой историей сахароснижающей терапии, отсутствием ФР и ПОМ, уровнем ХС ЛНП <2,6 ммоль/л не нуждаются в липидснижающей терапии.

Статины показаны всем пациентам СД 1-го типа с микроальбуминурией и/или ХБП для снижения уровня ХС ЛНП (по крайней мере на 50%) в качестве препара-

тов первого выбора независимо от исходной концентрации ХС ЛНП (класс I, уровень C).

ОКС и реваскуляризация миокарда. Для данной категории пациентов доказано рутинное раннее назначение статинов в интенсивном режиме и на длительный срок при отсутствии противопоказаний или истории их непереносимости (табл. 7).

Впервые о клинической пользе раннего рутинного назначения высоких доз статинов больным ОКС при любом исходном уровне ХС ЛНП стали активно говорить после получения результатов проспективного рандомизированного исследования MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Substudy), где аторвастатин в высокой дозе 80 мг назначался в первые 24–96 ч. после развития ОКС [16]. 16-недельная терапия способствовала снижению на 16% (p=0,048) частоты возникновения первичной комбинированной конечной точки (случаев смерти от всех причин, нефатального ИМ, эпизодов остановки сердца с оживлением и повторной ишемии миокарда с ее объективными признаками, требующими срочной повторной госпитализации) и уменьшению на 26% (p=0,02) частоты развития ишемии миокарда, требующей срочной повторной госпитализации.

Таблица 7. Рекомендации по гиполипидемической терапии у больных с ОКС и подвергнутых эндоваскулярному вмешательству на коронарных артериях

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Всем пациентам с ОКС инициировать сразу после госпитализации или продолжить терапию статином в высокой дозе вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП	I	A
Если ХС ЛНП не у цели после высокой (переносимой) дозы статина – перейти на комбинацию <i>статин + эзетимиб</i>	IIa	B
Если ХС ЛНП не у цели на высокой дозе статина или в комбинации с эзетимибом – рекомендовать ингибиторы PCSK9 на «вершине» гиполипидемической терапии (монотерапия либо в комбинации с эзетимибом при непереносимости статинов или противопоказаниях)	IIa	C
Анализ липидов повторить через 4–6 нед. после ОКС для коррекции терапии	IIa	C
Рутинную терапию статинами перед ЧКВ или нагрузочную дозу (при хронической терапии) рассмотреть при электрокатетеризации ЧКВ и/или при ОКСбпСТ	IIa	A

Статины рекомендуются женщинам в качестве средства первичной профилактики при высоком СС-риске и всем пациенткам во вторичной профилактике. Липидснижающая терапия не должна назначаться в период планируемой беременности, в течение беременности и в период кормления ребенка

В рекомендациях указывается, что назначение низких доз статинов при ОКС можно рассмотреть только при высоком риске нежелательных явлений (НЯ) на высокой дозе статинов, в первую очередь у пожилых, пациентов с нарушениями функции печени и почек или при потенциально нежелательных взаимодействиях с сопутствующей терапией.

В новых рекомендациях также подчеркивается, что при ОКС управление липидами и их нарушениями следует рассмотреть в контексте изменения пациентами образа жизни и через их активное участие в кардиореабилитации. Colivicchi F. и соавт. оценивали влияние на клинические события перехода больных, перенесших ОКС, с высокоинтенсивной терапии статинами на терапию умеренной интенсивности в последующие 12 мес. после выписки из стационара (n=1 321) [17]. Оказалось, что переключение 42,2% пациентов после ОКС с 80 мг аторвастатина на меньшую дозу или другой статин провоцировало рост концентрации ХС ЛНП в сыворотке крови и увеличение частоты развития ССО к концу года в 2,7 раза (p=0,004). В то же время участие пациентов в кардиореабилитационных программах содействовало продолжению приема 80 мг аторвастатина (отмечалось повышение приверженности на 36%, p=0,02).

Ранее назначение аторвастатина в дозе 40 мг за 7 дней до инвазивного вмешательства на коронарных артериях пациен-

там со стабильной стенокардией, не принимавшим статины, в рандомизированном исследовании ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) снижало риск повреждения миокарда во время процедуры [18]. Назначение высокой дозы статина пациентам, получавшим уже терапию статинами, или нагрузочной дозы статина перед элективной ЧКВ и/или при ОКСбпСТ достоверно улучшало коронарный кровоток, снижало риск повреждений миокарда и предотвращало ССО [19].

В исследовании ARMYDA-ACS (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage During Angioplasty-Acute Coronary Syndromes) назначение аторвастатина в дозе 80 мг за 12 часов до ЧКВ с добавлением 40 мг аторвастатина перед процедурой на фоне 600 мг нагрузочной дозы клопидогрела и 100 мг ацетилсалициловой кислоты больным ИМ без подъема сегмента ST с последующим их переходом на прием 40 мг аторвастатина в течение 30 дней сопровождалось снижением риска развития ИМ в 3 раза (p=0,04) и всех ССО (смерть, ИМ, незапланированная реваскуляризация миокарда) в 3,4 раза (p=0,01) [20]. Выполненный в исследовании многофакторный анализ идентифицировал терапию аторвастатином перед инвазивным вмешательством в качестве предиктора низкого риска ССО к 30-му дню (ОР 0,12, 95% доверительный интервал 0,05–0,50, p=0,004) в отличие от терапии бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

В рекомендациях также отмечается, что назначение статина до инвазивной процедуры снижает риск контраст-индуцированного повреждения почек [21].

ХБП. Пациенты с ХБП 3–5-й стадии имеют высокий и очень

высокий СС-риск (класс I, уровень A). Статины или комбинация *статинов + эзетимиб* рекомендуются пациентам без гемодиализа (класс I, уровень A). У пациентов, получающих статины, эзетимиб или комбинацию *статинов + эзетимиб*, в период гемодиализа отменять гиполипидемическую терапию следует продолжать, особенно при ССЗ (класс IIa, уровень C). У пациентов на гемодиализе без ССЗ, обусловленных атеросклерозом, инициировать назначение статина не следует (класс III, уровень A). Предпочтение имеют статины, которые элиминируются через печень (аторвастатин, флувастатин, питавастатин).

Трансплантация органов (сердце, почки). Статины как первая линия терапии может рассматриваться у пациентов, перенесших трансплантацию органов (сердца, почки) (класс I, уровень C). Однако инициировать терапию следует с низких доз и далее осторожно титровать (особенно на терапии циклоспорином). При непереносимости статинов или плохом контроле ДЛП на максимально переносимой дозе статина следует добавить эзетимиб при высоком уровне ХС ЛНП, фибраты при гиперТГ и/или низком ХС ЛВП (класс IIb, уровень C).

В новых рекомендациях подчеркивается, что при ОКС управление липидами и их нарушениями следует рассмотреть в контексте изменения пациентами образа жизни и через их активное участие в кардиореабилитации

Заболевания периферических сосудов. В данную группу заболеваний включены атеросклеротические поражения периферических артерий: сонных, бедренных, мезентериальных, почечных. Часто к этой группе относят поражение аорты. Пациенты с данными поражениями относятся к категории очень высокого СС-риска (класс I, уро-

вень А) и требуют назначения статинов в высокой или максимально переносимой дозе до достижения целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л.

Статины могут быть рассмотрены для профилактики прогрессирования аневризмы абдоминального отдела аорты (класс IIa, уровень B). Статины особенно эффективны в предупреждении роста малой (<55 мм в диаметре) аневризмы абдоминального отдела аорты (по данным мета-анализа) [22].

Инсульт. Интенсивная терапия статинами рекомендуется пациентам с историей некардиоэмболического ишемического инсульта или ТИА с целью вторичной профилактики (класс I, уровень A). Наибольшая польза от назначения статина имеется у пациентов с атеротромботической этиологией сосудистого события.

Эффективность высокой (80 мг) дозы аторвастатина в течение 4,9 года у пациентов, перенесших инсульт или ТИА в сроки от 1 до 6 мес. с исходным уровнем ХС ЛНП $\geq 2,6$ ммоль/л и $\leq 4,9$ ммоль/л (т.е. умеренная ГХС) и ≤ 3 баллов по шкале Рэнкина, была продемонстрирована в исследовании SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Level). Аторвастатин в дозе 80 мг снизил риск всех повторных инсультов (фатального и нефатального) на 16% ($p=0,03$), ишемического инсульта на 22% ($p=0,04$), фатального инсульта на 43% ($p=0,03$), а также риск серьезных коронарных событий на 35%

($p=0,003$), ОКС на 35% ($p<0,001$), реваскуляризации миокарда на 45% ($p<0,001$) [23].

Интенсивная терапия статинами рекомендуется пациентам с историей некардиоэмболического ишемического инсульта или ТИА с целью вторичной профилактики (класс I, уровень A)

В настоящих рекомендациях обозначены группы пациентов, которым гиполипидемическая терапия в качестве профилактического средства не рекомендуется:

- Пациентам с сердечной недостаточностью (СН) при отсутствии других показаний для ее назначения (исключение составляют омега 3-ПНЖК, которые могут быть назначены в дозе 1 г/день на фоне оптимальной терапии, класс IIb, уровень B).
- Пациентам с аортальным стенозом без ИБС или других показаний.
- Пациентам с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, псориазом и антифосфолипидным синдромом).
- Пациентам с ХБП на гемодиализе (при наличии атеросклеротических заболеваний – индивидуальный подход).
- Пациентам с кардиоэмболическим или геморрагическим инсультом (в том числе в анамнезе).

Заключение

Таким образом, в последних Европейских рекомендациях отчетливо прослеживаются следующие тенденции: приоритет в первичной профилактике (на популяционном уровне) отводится немедикаментозным методам воздействия, проведена детализация скрининга по выявлению ДЛП, определены целевые уровни для гиполипидемической терапии, причем в целом ряде случаев оговариваются возможности использования в качестве целевого уровня значения ХС, не связанного с ХС ЛВП. В области терапии основным средством коррекции ДЛП остаются статины, причем в максимально переносимых дозах, более широко рекомендуется назначение комбинированной терапии, в особенности при семейной ГХС или непереносимости статинов, а также назначение принципиально нового класса препаратов – ингибиторов PCSK9, что дает возможность дополнительного снижения ХС ЛНП.

В рекомендациях представлены подходы к коррекции ДЛП в различных группах больных, у которых широкое применение гиполипидемической терапии вызывало дискуссии, вопросы и осторожность во врачебном сообществе. Речь идет о пожилых больных, больных с ХПН, больных с СД и т.д. Хотелось бы надеяться, что появление новых Европейских рекомендаций послужит стимулом к пересмотру Российских рекомендаций (дата их издания 2012 г.) и улучшению клинической практики. ■

Список литературы

1. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., Hoes A.W., Jennings Catriona S. (UK), Ulf Landmesser (Germany), Pedersen T.R., Reiner Z., Riccardi G., Taskinen M.-R., Tokgozoglul., Verschuren M.W.M., Vlachopoulos Ch., Wood D.A., Zamorano J.L. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J, 2016; 37: 2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
2. Townsend N., Nichols M., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe epidemiological update 2015. Eur Heart J, 2015; 36: 2696–705.
3. Bjorck L., Rosengren A., Bennett K., Lappas G., Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. Eur Heart J, 2009; 30: 1046–56.
4. Pereira M., Azevedo A., Lunet N., Carreira H., O’Flaherty M., Capewell S., Bennett K. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013; 6: 634–642.
5. Unal B., Sozmen K., Arik H., Gercceklioglu G., Altun D.U., Simsek H., Doganay S., Demiral Y., Aslan O., Bennett K., O’Fla-

- herty M., Capewell S., Critchley J. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health*, 2013; 13: 1135.
6. Roth G.A., Forouzanfar M.H., Moran A.E., Barber R., Nguyen G., Feigin V.L., Naghavi M., Mensah G.A., Murray C.J. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*, 2015; 372: 1333–41.
 7. McConnachie A., Walker A., Robertson M., Marchbank L., Peacock J., Packard C.J., Cobbe S.M., Ford I. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J*, 2014; 35: 290–8.
 8. Ward S., Lloyd Jones M., Pandor A., Holmes M., Ara R., Ryan A., Yeo W., Payne N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess*, 2007; 11: 1–160, iii-iv.
 9. Cooney M.T., Dudina A., Whincup P., Capewell S., Menotti A., Jousilahti P., Njolstad I., Oganov R., Thomsen T., Tverdal A., Wedel H., Wilhelmsen L., Graham I. Reevaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009; 16: 541–9.
 10. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Public Health Guidance 25. June 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph25>.
 11. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*, 2003; 326: 1419.
 12. Gaziano T.A., Opie L.H., Weinstein M.C. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost- effectiveness analysis. *Lancet*, 2006; 68: 679–86.
 13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhala N., Peto R., Barnes E.H., Keech A., Simes J., Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010; 376: 1670–81.
 14. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D., Shear Ch., Barter P., Fruchart J.-Ch., Gotto A.M., Greten H. Kastelein, Shepherd J., Wenger N.K. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1425–35.
 15. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J.P., Olsson A.G., Tikkanen M.J., Holme I., Larsen M.L., Bendixsen F.S., Lindahl Ch., Szarek M., Tsai J. for the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2005; 294: 2437–45.
 16. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., Ganz P., Oliver M.F., Waters D., Zeiher A., Chaitman B.R., Leslie S., Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001; 285: 1711–8.
 17. Colivicchi F., Tubaro M., Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*, 2010; doi: 10.1016/j.ijcard.2010.07.006.
 18. Di Sciascio G., Patti G., Pasceri V., Gasparone A., Colonna G., Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 558–65.
 19. Kim J.S., Kim J., Choi D., Lee C.J., Lee S.H., Ko Y.G., Hong M.K., Kim B.K., Oh S.J., Jeon D.W., Yang J.Y., Cho J.R., Lee N.H., Cho Y.H., Cho D.K., Jang Y. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 332–9.
 20. Patti G., Pasceri V., Colonna G., Miglionico M., Fischetti D., Sardella G., Montinaro A., Di Sciascio G. Atorvastatin Pre-treatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention Results of the ARMYDA-ACS Randomized Trial. *Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 1272–8.
 21. Gandhi S., Mosleh W., Abdel-Oadir H., Farkouh M.E. Statins and contrast-induced acute kidney injury with coronary angiography. *Am J Med*, 2014; 127: 987–1000.
 22. Takagi H., Yamamoto H., Iwata K., Goto S., Umemoto T., Group A. Effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysm growth: a meta-analysis and meta-regression of observational comparative studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2012; 44: 287–292.
 23. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd, Goldstein L.B., Hennerici M., Rudolph A.E., Silleisen H., Simunovic L., Szarek M., Welch K.M., Zivin J.A. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–59.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №19, 2016 г., стр. 12–20.

KAZ.LIP.17.02.06 (R)

Казахстанский экспертный совет по применению инновационного препарата анаболического действия Форстео® (терипаратид) в лечении тяжелого остеопороза



Г.Х. Габдулина, Т.Ф. Косенко, Ш.А. Баймагамбетов
Кафедра амбулаторно-поликлинической терапии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

30 апреля 2016 г. в Алматы состоялось заседание экспертного совета, посвященное применению нового препарата анаболического действия Форстео® (терипаратид) в лечении остеопороза (ОП). В заседании приняли участие ведущие казахстанские специалисты в области ОП. Участники экспертного совета отметили огромное социальное значение проблемы тяжелого ОП, что связано в первую очередь с его последствиями – переломами, обуславливающими рост инвалидности и смертности лиц пожилого возраста, обсудили возможности и преимущества нового подхода в лечении ОП с применением терипаратида – первого препарата, способствующего формированию новой костной ткани. Эксперты рекомендовали применение терипаратида в рамках зарегистрированных показаний у пациентов следующих групп: у пациентов с тяжелым ОП (≥ 1 переломов тел позвонков или перелом проксимального отдела бедра, многочисленные повторные переломы костей скелета) в качестве терапии первой линии; у пациентов с неэффективностью предшествующей антиостеопоротической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения, и/или продолжающееся снижение МПК); у пациентов с непереносимостью других препаратов для лечения ОП или при наличии противопоказаний для их назначения.

Ключевые слова: совещание экспертов, тяжелый остеопороз, лечение, терипаратид.

G.Kh. Gabdulina, T.F. Kosenko, Sh.A. Baimagambetov

The Kazakh Advisory board for Use of the Innovative Anabolic Agent Forsteo® (Teriparatide) in the Treatment of Severe Osteoporosis

The meeting of the Kazakhstan Advisory board for the use of the novel anabolic agent Forsteo® (teriparatide) to treat osteoporosis (OP) was held in Almaty on 30 April, 2016. The meeting was attended by leading Kazakhstan OP specialists. The participants of the Advisory board noted the great social importance of severe OP, which was associated primarily with its consequences, such as fractures causing an increase in disability and mortality rates in elderly people, and discussed the possibilities and benefits of the new approach to treating OP with teriparatide, the first drug permitting the formation of new bone tissue. The experts have recommended teriparatide for use within the registered indications in the following groups of patients: those who have severe OP (≥ 1 vertebral fractures, hip fracture of vertebral bodies or a fracture of the proximal femur, multiple recurrent fractures of skeletal bones) as first-line therapy; those who had ineffective previous antiosteoporotic therapy (new fractures occurring during the treatment and/or a continuing decline in bone mineral density), those who are intolerant to other medications for OP, or who have contraindications to their use.

Keywords: meeting of experts, severe osteoporosis, treatment, teriparatide.

В заседании приняли ведущую кафедру амбулаторно-поликлинической терапии КазНМУ д.м.н., профессор Исаева Б.Г., президент Ассоциации по остеопорозу в РК, к.м.н., доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии КазНМУ Габдулина Г.Х.; директор ТОО «Ревматология аурулары орталығы», д.м.н., профессор Баймухамедова Р.О.; главный внештатный эндокринолог МЗСР РК, руководитель научного отдела, эндокринолог РГП на ПХВ НИИ кардиологии и внутренних болезней Данырова Л.Б.; вице-президент

Ассоциации по остеопорозу, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии КазМУНО Косенко Т.Ф.; к.м.н., главный внештатный эндокринолог г. Астана Темиргалиева Г.Ш.; главный внештатный ревматолог УЗ г. Алматы, зам. директора Городского ревматологического центра г. Алматы, врач высшей категории Есиркепова Г.С.; главный внештатный ревматолог Карагандинской области, зав. отделением ревматологии ОКБ Ишигов Р.Т.; директор МЦБС, председатель Общественного объединения «Казахская коллегия ревматологов» Баймухамедов Ч.Т.; Главный ревматолог УЗ ВКО, зав. отделением ревматологии КГКП на ПХВ «Городская больница №3 г. Усть-Каменогорска» Ан И.К.; вице-президент Республиканского общественного объединения «Казахстанская Ассоциация травматологов-ортопедов», главный внештатный травматолог г. Астаны, член SICOT д.м.н., профессор Баймагамбетов Ш.А., а также приглашенный специалист д.м.н., профессор Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Лесняк О.М. (Санкт-Петербург). На экспертном совете были представлены доклады президента Российской Ассоциации по остеопорозу проф. О.М. Лесняк об эпидемиологии тяжелого ОП с переломами и опытом применения новых методов терапии ОП и президента ассоциации по остеопорозу в РК доц. Габдулиной Г.Х. о распространенности ОП в РК.

В ходе обсуждения участники экспертного совета отметили огромное социальное значение проблемы тяжелого ОП, что связано в первую очередь с его последствиями – переломами, обуславливающими рост инвалидности и смертности лиц пожилого возраста. Эпидемиологические данные неутешительны – в Республике Казахстан общая заболеваемость в 2014 году выросла на 55% по сравнению с 2012 годом, что составило 14 440 человек. Частота переломов шейки бедра колеблется от 1,03 до

562,09 на 100 000 населения в зависимости от пола и возраста: от 2,21 до 352,46/100 000 среди мужчин и от 0,14 до 651,05/100 000 среди женщин. К примеру, только в Северо-Казахстанской области ежегодно происходит около 800 низкоэнергетических переломов периферических отделов скелета вследствие ОП, которые приводят к росту инвалидизации и увеличению летальности (данные Ассоциации по остеопорозу в РК).

По оценкам экспертов Российской ассоциации по остеопорозу, в России остеопорозом страдают 14 млн. человек, и еще 20 млн. имеют остеопению. Каждую минуту у жителей России старше 50 лет происходит в среднем 7 переломов позвонков, а каждые 5 минут – перелом шейки бедра.

Аналогичная ситуация возможна и в нашей стране. Специалисты подчеркнули, что тяжелый ОП в значительной мере недооценивается медицинским сообществом. С клинической точки зрения очень важно, что тяжелый ОП характеризуется высоким риском повторных переломов. Между тем до сих пор пациенты с низкоэнергетическими переломами, в том числе повторными, не привлекают внимание ни травматологов, ни терапевтов. Риск повторных переломов у них не определяется и лечение, направленное на его снижение, не проводится, что приводит к необходимости последующей терапии и длительного восстановления.

Основной целью лечения остеопороза является предупреждение переломов, поскольку именно они определяют медико-социальную и экономическую значимость этого заболевания.

Ведущую роль в терапии постменопаузального ОП играют антирезорбтивные препараты, преимущественно бисфосфонаты, которые в период постменопаузы, сопровождающейся нарушением баланса костного ремоделирования (усиление костной резорбции), в значительной степени подавляют резорбцию, способствуя торможению

процесса потери костной массы. Длительная антирезорбтивная терапия приводит к повышению минеральной плотности кости (МПК), уменьшению риска переломов и улучшению качества жизни. Есть данные о том, что некоторые антирезорбтивные препараты снижают общую летальность.

Вместе с тем, как показывает клинический опыт, применение данных лекарственных средств может быть недостаточно при тяжелом ОП, отличающемся наибольшей степенью изменений костной ткани.

В результате дискуссии эксперты пришли к выводу, что тяжесть ОП определяется не только критериями ВОЗ, в основе которых лежит выраженность потери МПК (Т-критерий $-2,5$ SD и ниже в сочетании с переломом в анамнезе), но и качеством костной ткани, ее микроархитектоникой. Клиническая практика свидетельствует о том, что даже при относительно небольшом снижении МПК (например, до уровня остеопении) кость может быть чрезвычайно хрупкой и подверженной высокому риску переломов. Следовательно, основным критерием тяжести ОП являются низкоэнергетические переломы. Именно этот факт лег в основу концепции подсчета 10-летней вероятности переломов на основе модели FRAX, учитывающей не только МПК, но и клинические факторы риска.

Таким образом, тяжелый ОП характеризуется ≥ 1 переломом тел позвонков или переломом проксимального отдела бедра, которые и по клиническим проявлениям, и по влиянию на продолжительность жизни пациентов имеют наиболее неблагоприятные последствия.

Также требует внимания группа пациентов с сохраняющейся хрупкостью костей даже на фоне адекватного курса антирезорбтивной терапии, когда, несмотря на лечение, увеличения МПК не наблюдается и происходят переломы. Низкая МПК, отсутствие динамики маркеров костного ре-

моделирования на фоне текущей терапии и структурные нарушения, сопряженные с высоким риском развития повторных переломов, обуславливают необходимость проведения у них принципиально иной терапии – анаболической.

Терипаратид – рекомбинантный активный фрагмент эндогенного человеческого паратиреоидного гормона, единственный препарат, который значительно стимулирует образование новой костной ткани. Терапия терипаратидом создает положительный баланс костного ремоделирования, о чем свидетельствуют как значительное повышение на фоне лечения уровня маркеров костеобразования, так и в меньшей степени – маркеров костной резорбции [1]. Важно отметить, что при проведении терапии терипаратидом гистологическая структура вновь образованной костной ткани соответствует профилю молодой кости [2].

Ежедневное однократное введение терипаратида в дозе 20 мкг стимулирует образование новой костной ткани (как трабекулярной, так и кортикальной), способствует существенному повышению МПК (на 9,7% в позвонках, на 2,8% в шейке бедренной кости после 18 мес. терапии) и значительному снижению относительного риска (RRR) возникновения как вертебральных (снижение RRR новых переломов на 84%, множественных – на 94%, средних и тяжелых – на 90%), так и невертебральных (снижение RRR на 53%) переломов [3, 4]. Эффективность терапии не зависит от исходного уровня маркеров костного метаболизма и МПК, возраста пациентов, количества предшествующих переломов и степени их тяжести [5].

Данные клинических исследований свидетельствуют об эффективности терипаратида в широкой популяции пациентов, как не получавших, так и получавших лечение по поводу ОП с эффектом или без такового [6].

Значимым клиническим преимуществом терипаратида является сохраняющееся снижение риска переломов в течение 30 мес. после завершения курса терапии [7]. Согласно Европейским рекомендациям по лечению ОП [8] и рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов [9], анаболическая терапия с последующим назначением антирезорбтивных препаратов способствует поддержанию достигнутого во время лечения анаболическим препаратом уровня МПК и оказывает позитивное влияние на исход терапии.

Клинически значимый эффект при терапии терипаратидом отмечается уже через 3 мес. Способствуя уменьшению болевого синдрома, ассоциированного с остеопоротическими переломами позвонков, терипаратид оказывает положительное влияние и на качество жизни больных [10].

О благоприятном профиле безопасности терипаратида свидетельствуют результаты контролируемых и наблюдательных исследований. Частота выбывания из исследования вследствие нежелательных явлений была сопоставимой в группах терипаратида и контроля (соответственно по 6% пациентов в каждой) [4]. Наиболее частыми зарегистрированными нежелательными явлениями при применении терипаратида были боль в конечностях ($\geq 10\%$), спазмы мышц ног, тошнота, головная боль, головокружение (от 1 до 10%).

Терапия терипаратидом не сопряжена с дополнительными неудобствами, особенно для пациентов пожилого возраста (время приема, необходимость длительно сохранять вертикальное положение после введения препарата).

В Республике Казахстан зарегистрированы следующие показания Форстео® (терипаратид): лечение остеопороза у женщин в постменопаузальном перио-

де, лечение первичного или обусловленного гипогонадизмом остеопороза у мужчин, лечение глюкокортикоид-индуцированного остеопороза у женщин и мужчин. Терипаратид представляет собой раствор для ежедневных подкожных инъекций в область живота или бедра в течение 18 мес. Выпускается в предзаполненных шприц-ручках, рассчитанных на 28 дней. Препарат широко используется во всем мире, в 2012 г. терипаратид был назначен миллионному пациенту. Уникальный механизм действия терипаратида, способствующий формированию новой костной ткани, быстрота наступления эффекта и значительное снижение риска переломов обусловили клинические преимущества препарата в терапии тяжелого ОП.

Эксперты заключили, что появление Форстео® открывает дополнительные возможности в лечении тяжелого ОП:

- терипаратид стимулирует процесс ремоделирования с преобладанием костеобразования по отношению к резорбции, что приводит к формированию новой костной ткани со структурным профилем, характерным для более молодой кости;
- терипаратид увеличивает объем трабекулярной и кортикальной кости, улучшает качество и микроархитектонику костной ткани;
- терипаратид значительно снижает риск возникновения как вертебральных, так и невертебральных переломов: риск новых переломов позвонков уменьшается на 84%, множественных переломов позвонков – на 94%, невертебральных низкоэнергетических переломов – на 53% ($p < 0,001$), а умеренных и тяжелых переломов позвонков на 90%, при этом эффективность сохраняется до 30 мес. после отмены терапии;

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению
лекарственного средства ФОРСТЕО®

Регистрационный номер:

РК-ЛС-5№021064

Торговое название препарата

Форстео®

Международное непатентованное название

Терипаратид

Лекарственная форма

Раствор для подкожного введения
250 мкг/мл, 2,4 мл

Состав

1 мл раствора содержит
активное вещество – терипаратид 250 мкг,
вспомогательные вещества – кислота уксусная
ледяная, натрия ацетат (безводный),
маннитол, метакрезол, кислоты хлористово-
дородной 10% раствор и/или натрия гидроксида
10% раствор для корректировки pH,
вода для инъекций.

Описание

Прозрачный бесцветный раствор

Фармакотерапевтическая группа

Паратиреоидные гормоны. Терипаратид.

Код АТХ H05AA02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Терипаратид хорошо всасывается при подкожном введении. Абсолютная биодоступность препарата составляет приблизительно 95%. Объем распределения приблизительно равен 1,7 л/кг. Период полувыведения терипаратида при подкожном введении составляет около 1 часа, что отражает время, требуемое на абсорбцию. Исследования по метаболизму или экскреции терипаратида не проводились, но периферический метаболизм паратиреоидного гормона предположительно происходит преимущественно в печени и почках. Терипаратид выводится вследствие печеночного и/или экстрапеченочного метаболизма (клиренс препарата составляет около 62 л/ч. у женщин и 94 л/ч. у мужчин).

Подобно эндогенному ПТГ терипаратид не накапливается в костях или других тканях.

Влияния возраста (возрастная группа от 31 до 85 лет) на фармакокинетику терипаратида не отмечено.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести (клиренс креатинина от 30 до 72 мл/мин.) фармакокинетика препарата не изменяется.

Фармакодинамика

Эндогенный паратиреоидный гормон (ПТГ), представляющий собой последовательность из 84 аминокислотных остатков, является основным регулятором кальциевого и фосфорного метаболизма в костях и почках. Форстео® (рекомбинантный человеческий паратгормон (1–34)) является активным фрагментом эндогенного человеческого паратгормона. Физиологическое действие ПТГ заключается в стимуляции формирования костной ткани посредством прямого влияния на остеобласты. ПТГ опосредованно увеличивает кишечную абсорбцию и канальцевую

реабсорбцию кальция, а также экскрецию фосфатов почками.

Биологическое действие ПТГ осуществляется за счет связывания со специфическими ПТГ-рецепторами на поверхности клеток. Терипаратид связывается с теми же рецепторами и оказывает такое же действие на кости и почки, как и ПТГ.

Ежедневное однократное введение терипаратида стимулирует образование новой костной ткани на трабекулярной и кортикальной (периостальной и/или эндостальной) поверхностях костей с преимущественной стимулирующей активностью остеобластов по отношению к активности остеокластов. Это подтверждается повышением содержания маркеров образования костной ткани в сыворотке крови: костно-специфической щелочной фосфатазы и проколлагена-I карбокситерминального пропептида (PICP). Повышение содержания маркеров образования костной ткани сопровождается вторичным повышением уровня маркеров костной резорбции в моче: N-телопептида (NTX) и деоксипиридинолина (DPP), что отражает физиологическое взаимодействие процессов формирования и резорбции костной ткани в ремоделировании скелета.

Через 2 часа после введения терипаратида наблюдается кратковременное повышение концентрации сывороточного кальция, которое достигает максимальных значений через 4–6 часов и возвращается к исходному уровню в течение 16–24 часов. Кроме того, может наблюдаться транзиторная фосфатурия и незначительное кратковременное снижение содержания фосфора в сыворотке крови.

На фоне лечения терипаратидом увеличивается минеральная плотность костной ткани (МПКТ) всего тела на 5–10% (в том числе в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости и бедренной кости).

Процессы минерализации происходят без признаков токсического действия на клетки костной ткани, а сформированная под воздействием терипаратида костная ткань имеет нормальное строение (без образования ретикулофиброзной костной ткани и фиброза костного мозга).

Терипаратид снижает риск развития переломов независимо от возраста, исходного уровня костного метаболизма или величины МПКТ (относительное снижение риска возникновения новых переломов составляет 65%).

Показания к применению

- лечение остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде
- лечение первичного или обусловленного гипогонадизмом остеопороза у мужчин
- лечение глюкокортикоид-индуцированного остеопороза у женщин и мужчин

Способ применения и дозы

Рекомендованная доза Форстео® составляет 20 мкг, вводится 1 раз в день подкожно в область бедра или живота.

Максимальная продолжительность лечения Форстео® составляет 24 месяца. 24-месячный курс лечения препаратом не должен повторяться в течение всей жизни пациента.

Рекомендуется дополнительное назначение кальция и витамина D, если они недостаточно поступают с пищей.

В случае перерыва в лечении препаратом

Форстео®, пациенты могут продолжать лечение другими препаратами.

Пациент должен быть обучен технике введения препарата (см. «Руководство по использованию шприц-ручки»).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Применение Форстео® у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности не рекомендуется. У пациентов, с умеренным нарушением функции почек, Форстео® следует применять с осторожностью. При легкой степени почечной недостаточности соблюдения особых мер предосторожности не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Нет данных по применению Форстео® у пациентов с нарушением функции печени. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с нарушением функции печени.

Детский и подростковый возраст до 18 лет

Безопасность и эффективность применения Форстео® у лиц моложе 18 лет не установлена. Форстео® не должен применяться у детей или подростков до 18 лет.

Пожилый возраст

Не требуется коррекции дозы Форстео® у пациентов пожилого возраста.

Инструкция по использованию шприц-ручки

Форстео® представляет собой раствор в шприц-ручке, предназначенной для индивидуального использования. Для каждой инъекции требуется новая стерильная игла. Каждая упаковка Форстео® содержит Руководство для пациентов, подробно описывающее правила обращения со шприц-ручкой. Иглы для инъекций не входят в комплект. Шприц-ручка может использоваться с иглами для инсулиновых шприц-ручек (Becton Dickinson). Препарат должен вводиться сразу после того, как шприц-ручка вынута из холодильника. После каждой инъекции шприц-ручка должна быть помещена в холодильник. Форстео® не подлежит использованию, если раствор в шприц-ручке мутный, окрашен или содержит инородные частицы.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к терипаратиду или вспомогательным веществам препарата
- предшествующая гиперкальциемия
- тяжелая почечная недостаточность
- метаболические заболевания костей, за исключением первичного остеопороза (включая гиперпаратиреоз и болезнь Педжета)
- повышение активности щелочной фосфатазы неясного генеза
- предшествующая лучевая терапия костей скелета
- метастазы в кости или опухоли костей в анамнезе
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Побочные действия

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$), иногда ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), крайне

редко (<0,01%).

Наиболее часто при приеме Форстео® сообщалось о возникновении таких побочных реакций, как тошнота, боли в конечностях, головная боль и головокружение.

Очень часто

- боли в конечностях

Часто

- анемия

- гиперхолестеринемия

- депрессия

- головная боль, головокружение, ишиас, обморок

- вертиго

- сильное сердцебиение

- снижение артериального давления

- одышка

- тошнота, рвота, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

- повышенное потоотделение

- мышечные судороги

- слабость, боль в грудной клетке, астения, слабые и транзиторные явления в месте инъекции (в т.ч. боль, отек, эритема, локализованный кровоподтек, зуд и незначительное кровотечение в месте инъекции)

Иногда

- тахикардия

- эмфизема

- геморрой

- миалгия, артралгия, судороги/боль в спине (сообщалось о тяжелых случаях возникновения спазма мышц спины или боли в спине в течение нескольких минут после инъекции)

- недержание мочи, полиурия, болезненные позывы к мочеиспусканию, нефролитиаз

- эритема в месте инъекции, реакция в месте инъекции

- гиперкальциемия более 2,76 ммоль/л

- гиперурикемия

- увеличение веса, сердечный шум, увеличение щелочной фосфатазы

Редко

- гиперкальциемия выше 3,25 ммоль/л

- почечная недостаточность/нарушение функции почек

- возможно возникновение аллергических реакций вскоре после инъекции, включая острую одышку, отек ротовой полости/лица, генерализованная крапивница, боль в грудной клетке, анафилаксия.

В клинических исследованиях следующие реакции были зарегистрированы с частотой $\geq 1\%$ превышающей частоту аналогичных реакций в группе плацебо: головокружение, тошнота, боли в конечностях, головное головокружение, депрессия, одышка.

Форстео® увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. В клинических исследованиях у 2,8% пациентов, использовавших Форстео®, отмечалась концентрация мочевой кислоты в сыворотке выше верхней границы нормы, по сравнению с 0,7% пациентов в группе плацебо. Тем не менее, гиперурикемия не приводит к увеличению развития подагры, артралгии или мочекаменной болезни.

В клиническом исследовании у 2,8% женщин, получавших Форстео®, были обнаружены антитела, перекрестно реагирующие с тирепаратидом. Как правило, антитела были впервые выявлены после 12 месяцев лечения и их количество снижалось после отмены терапии. Не было никаких доказательств развития реакции гиперчувствительности, аллергических реакций, воздействия на уровень кальция в сыворотке крови или на минеральную плотность костной ткани.

Лекарственные взаимодействия

Однократное введение Форстео® не оказывает влияния на фармакодинамику дигоксина. Ги-

перкальциемия является предрасполагающим фактором к развитию интоксикации препаратами дигиталиса, поэтому Форстео® должен с осторожностью применяться у пациентов, принимающих препараты дигиталиса.

Клинически значимых взаимодействий с гидрохлортиазидом, фуросемидом, атенололом, а также с препаратами с замедленным высвобождением дилтиаземом, нифедипином, фелодипином, нисолдипином не отмечалось. Совместное назначение Форстео® с ралоксифеном или гормонозамещающей терапией не изменяет влияния препарата на уровень кальция в сыворотке крови и моче, а также на клинические побочные реакции.

Особые указания

Уровень кальция в сыворотке и моче

У пациентов с нормальным уровнем кальция в крови отмечалось небольшое кратковременное увеличение концентрации кальция после инъекции тирепаратида. Концентрации кальция в сыворотке достигают максимального значения в промежутке от 4 до 6 часов и возвращаются к исходному уровню в период от 16 до 24 часов после каждой дозы тирепаратида. Поэтому, забор крови для определения содержания кальция в крови следует производить не ранее, чем через 16 часов после последнего введения Форстео®. Перед началом лечения с применением Форстео® следует исключить гиперкальциемию, однако, регулярное наблюдение за концентрацией кальция в сыворотке крови не требуется. Применение Форстео® может привести к незначительному увеличению экскреции кальция с мочой, но частота возникновения гиперкальциурии не отличается от таковой у пациентов, получавших в клинических исследованиях плацебо.

Мочекаменная болезнь

Действие Форстео® у пациентов с активным течением мочекаменной болезни не изучалось. У пациентов с мочекаменной болезнью (острое течение или недавнее обострение) Форстео® следует применять с осторожностью из-за риска обострения данного заболевания.

Ортостатическая гипотензия

При приеме препарата Форстео® могут наблюдаться редкие эпизоды кратковременной ортостатической гипотензии, которые обычно возникают в течение 4 часов после введения препарата и проходят самостоятельно в течение от нескольких минут до нескольких часов. Кратковременная ортостатическая гипотензия, возникшая при введении нескольких первых доз, ослаблялась при укладывании пациента в положении лежа на спине и не являлась противопоказанием к дальнейшему лечению.

Нарушение функции почек

Необходимо соблюдать осторожность при назначении Форстео® пациентам с умеренной почечной недостаточностью.

Продолжительность терапии

Ввиду недостатка клинических данных при длительном лечении препаратом, рекомендуемые сроки лечения Форстео® не должны превышать 24 месяцев.

Беременность и лактация

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время применения Форстео®. При наступлении беременности терапия Форстео® должна быть прекращена. Применение препарата во время беременности и в период кормления грудью запрещено.

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

Форстео® не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. У некоторых пациентов отмечалась транзиторная ортостатическая гипотензия или головокружение. Этим пациентам необходимо воздержаться от управления транспортным средством или потенциально опасными механизмами до уменьшения интенсивности симптомов.

Передозировка

Форстео® назначался в однократных дозировках до 100 мкг и в повторных дозах до 60 мкг/день на протяжении 6 недель.

Признаки и симптомы: передозировка может проявляться продолжительной гиперкальциемией и развитием ортостатического коллапса. Также возможны тошнота, рвота, головокружение и головная боль.

Лечение: Специального антидота не существует. При подозрении на передозировку рекомендуется временная отмена препарата Форстео®, контроль содержания сывороточного кальция и проведение симптоматической терапии.

Форма выпуска и упаковка

По 2,4 мл препарата помещают в картриджи прозрачного бесцветного стекла. Картридж укупоривают с одной стороны пробкой и обжимают алюминиевым колпачком, с другой стороны плунжером и встраивают в шприц-ручку. По одной шприц-ручке помещают в контурную ячеиковую упаковку.

На шприц-ручку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 контурной ячеиковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре 2–8°C. Не замораживать!

Находящийся в употреблении препарат следует хранить при температуре 2–8°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года. Находящийся в употреблении препарат следует хранить не более 28 дней.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Наименование и страна организации-производителя

Лилли Франс С.А.С., Франция

Наименование и страна организации-упаковщика

Лилли Франс С.А.С., Франция

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Элай Лилли Восток С.А., Швейцария

Адрес организации, принимающей претензии потребителей по качеству продукции (товара) на территории стран Центральной Азии и Монголии

Представительство компании

«Элай Лилли Восток С.А.»

Республика Казахстан,

050059, г. Алматы, ул. Иванилова 21.

тел: 8(727) 2 447-447

факс: 8(727) 2 442-851

Lilly_Safety_CARAGA@lilly.com

- терипаратид способствует уменьшению боли, что положительно влияет на качество жизни пациентов;
 - кроме этого, стоимость лечения тяжелого ОП при использовании препарата Форстео® является более низкой по сравнению с другими видами терапии, за счет снижения количества повторных переломов и более короткого курса терапии. Таким образом, обладая доказанной эффективностью терапии и более низкой стоимостью, Форстео® обладает преимущес-
 твом с клинико-экономической точки зрения для лечения пациентов с тяжелым ОП.
- Участники экспертного совета рекомендовали применение терипаратида в рамках зарегистрированных показаний у пациентов следующих групп:
- у пациентов с тяжелым ОП (≥ 1 перелом тел позвонков или перелом проксимального отдела бедра, многочисленные повторные переломы костей скелета) в качестве терапии первой линии;
 - у пациентов с неэффективностью, предшествующей антиостеопоротической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения, и/или продолжающееся снижение МПК);
 - у пациентов с тяжелым глюкокортикоид-индуцированным, постменопаузальным остеопорозе и первичном остеопорозе у мужчин, а также обусловленном гипогонадизмом;
 - у пациентов с непереносимостью других препаратов для лечения ОП или при наличии противопоказаний для их назначения. ■

Список литературы

1. McClung M.R., Martin J.S., Miller P.D. et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med.* 2005; 165 (15): 1762–8. DOI: 10.1001%2Farchinte.165.15.1762.
2. Paschalis E.P., Glass E.V., Donley D.W., Eriksen E.F. Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide: new results from the fracture prevention trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (8): 4644–9. DOI: 10.1210%2Fjc.2004–2489. Epub 2005 May 24.
3. Prevrhal S., Kregge J.H., Chen P. et al. Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25 (4): 921–8. DOI: 10.1185/03007990902790993.
4. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R. et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001; 344 (19): 1434–41. DOI: 10.1056%2FNEJM200105103441904.
5. Marcus R., Wang O., Satterwhite J., Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003; 18 (1): 18–23. DOI: 10.1359%2Fjbmr.2003.18.1.18.
6. Obermayer-Pietsch B.M., Marin F., McCloskey E.V. et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorbative treatment. *J Bone Miner Res.* 2008; 23 (10): 1591–600. DOI: 10.1359/jbmr.080506.
7. Prince R., Sipos A., Hossain A. et al. Sustained non-vertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res.* 2005; 20 (9): 1507–413. DOI: 10.1359%2FJBMR.050501. Epub 2005 May 2.
8. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013; 24 (1): 23–57. DOI: 10.1007/s00198-012-2074-y. Epub 2012 Oct 19.
9. Nelson B.W., Bilezikian J.P., Camacho P.M. et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endoc Pract.* 2010; 16 (Suppl 3): 1–37.
10. Genant H.K., Halse J., Briney W.G. et al. The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21 (7): 1027–34. DOI: 10.1185%2F030079905X49671.

Ревматологические маски инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека



М.З. Каневская
 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва
 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» ДЗ, г. Москва

В начале XXI в. инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), по-прежнему остается одной из важнейших медицинских и социальных проблем. За период с 2004 по 2013 г. годовое число новых случаев ВИЧ-инфекции в Европейском регионе в расчете на 100 тыс. населения увеличилось более чем на 80% – с 8,7 до 15,7. По сравнению с 2004 г. в странах Восточной Европы и Центральной Азии наблюдался почти 3-кратный рост зарегистрированного числа новых случаев ВИЧ-инфекции. К концу 2013 г. кумулятивное число случаев ВИЧ, диагностированных в Европейском регионе, по данным ВОЗ, достигло 1,7 млн. Такие цифры приводятся в недавно опубликованном докладе «Эпиднадзор за ВИЧ/СПИД в Европе 2013» [1]. Более 92% новых случаев заражения отмечается в развивающихся странах [2]. По данным Федерального центра СПИДа, в 2015 г. в РФ выявлено 121 723 положительных результата в иммуноблоте из 2 827 430 протестированных образцов. Среди всего населения РФ в 2015 г. в 26 регионах пораженность ВИЧ достигает 41,5%, а по всей стране составляет 541,8 на 100 тыс. населения [3].

К ВИЧ-инфицированным относятся лица, у которых в организме обнаружен вирус иммунодефицита человека, относящийся к семейству ретровирусов:

- носители ВИЧ;
- больные с клиническими признаками инфекции;
- больные СПИДом – пациенты с различными проявлениями, наблюдаемыми при выраженном поражении иммунной системы ВИЧ-инфекцией [4].

Значительная распространенность ВИЧ-инфекции определяет необходимость для практического врача знать о клинических и лабораторных особенностях ревматических проявлений с целью своевременной диагностики ВИЧ.

ВИЧ является РНК-содержащим вирусом, который содержит ряд ферментов: обратную транскриптазу (ревертазу), интегразу и протеазу, поражает дифференцированные клетки макроорганизма, несущие рецептор CD4. При проникновении ВИЧ

внутри клетки происходит реверсия вирусной РНК в ДНК, которая встраивается в ДНК клетки-хозяина, оставаясь там пожизненно (ДНК-провирус). Под влиянием различных факторов происходит активация ВИЧ-инфекции с прогрессирующим поражением вышеуказанных клеточных структур. По мере прогрессирования заболевания запускаются аутоиммунные процессы, снижается сопротивляемость к вторичным инфекциям и опухолям, с чем связаны полиорганность поражения и разнообразие клинической симптоматики [5, 6]. Резистентность к ВИЧ связывают с мутациями гена, кодирующего рецептор CCR-5. Известен тропизм вируса к Т-лимфоцитам-хелперам, а также к макрофагам, клеткам нейроглии ЦНС, эпителию прямой кишки, островкам Лангерганса, клеткам тимуса, лимфатических узлов и селезенки – все эти клетки содержат антиген CD4. В норме соотношение CD4+/CD8+ составляет 1,5–1,7. Нарушение этого баланса и дисфункция CD4-

звена обуславливают последующий дефицит клеток CD8. Соотношение CD4+/CD8+ <0,5–1 свидетельствует о развитии иммунодефицита. CD8+-клеточные механизмы связаны с развитием многих ревматических проявлений ВИЧ-инфекции [7].

Рано вовлекаются В-лимфоциты (клетки CD19+), при выработке вируснейтрализующих антител происходит селекция вирусов, из-за чего их новая популяция становится более стойкой. Латентная внутриклеточная ВИЧ-инфекция (провирусы) недостижима для антител, что способствует ее персистенции. Вовлечение В-клеточного звена объясняет причину волчаночно- и васкулитоподобных проявлений ВИЧ-инфекции, обострение предсуществующих ревматических заболеваний (РЗ) такого типа [8].

Клинические проявления

Ревматологические маски ВИЧ-инфекции – это разнообразные поражения периферических суставов

и позвоночника, а также системные проявления, сопровождающие развитие инфекции и имитирующие истинные РЗ и синдромы [9, 10], что известно и для ряда оппортунистических инфекций (грибковых, микоплазменных, герпесвирусных и т.д.).

Показатели частоты встречаемости и интерпретация ревматических симптомов и синдромов при ВИЧ-инфекции в литературе очень разнятся, нередко оттого, что не принимаются во внимание стадии этой болезни, наличие предшествующих «самостоятельных» РЗ и влияние оппортунистических инфекций. Ревматологические проявления при ВИЧ-инфекции встречаются в 30–70% случаев [9, 11].

Первые сообщения о ВИЧ-ассоциированных ревматических синдромах появились в середине 1980-х гг. [4]. Они включали описание случаев полимиозита, васкулита, реактивного артрита и синдрома Шегрена, который в дальнейшем получил название диффузного инфильтративного лимфоцитарного синдрома (ДИЛС). Спектр описанных ревматических синдромов, связанных как непосредственно с ВИЧ-инфекцией, так и с антиретровирусной терапией, весьма широк [12–14].

Суставные синдромы возникают не менее чем у 60% ВИЧ-инфицированных: артралгии – примерно у 45%, асимметричный олиго- и полиартрит – у 30%, реактивный артрит и синдром Рейтера – у 10%, псориатический артрит – у 20%, другие варианты суставной патологии – у 10% [10, 11, 14]. Описывают артралгию как наиболее частую ревматическую манифестацию ВИЧ-инфекции, со слабо выраженной, перемежающейся болью. Олигоартрит захватывает преимущественно коленные, плечевые, голеностопные, локтевые и пястнофаланговые суставы [10].

Один из вариантов болевого суставного поражения при ВИЧ характеризуется развитием очень сильных болей и выраженных нарушений функции коленных и голеностопных суставов, при этом в синовиальной жидкости нет никаких признаков воспаления. Облегчение наступает в покое, при назначении нестероид-

ных противовоспалительных препаратов (НПВП) и использовании различных методов физиотерапии. При болевом суставном синдроме чаще поражаются коленные, плечевые и локтевые суставы. Продолжительность приступа небольшая – от 2 до 24 ч. Предполагается, что он возникает в результате транзиторной ишемии костей. Боль столь интенсивная, что нередко обуславливает необходимость применения наркотических анальгетиков [12, 15].

Типичными считают ВИЧ-ассоциированные (собственно вирусные) артриты, о которых речь пойдет ниже. ВИЧ-ассоциированный артрит (3,4–10,0%) аналогичен артриту, развивающемуся при других вирусных инфекциях, и проявляется подострым олигоартритом с преимущественным поражением суставов нижних конечностей при отсутствии патологии мягких тканей и ассоциации с HLA-B27 [4]. В синовиальной жидкости воспалительные изменения не определяются. При рентгенографии суставов патологическая симптоматика не обнаруживается. Как правило, наблюдается спонтанное купирование суставного синдрома [16, 17]. Второй вариант: остро развившийся симметричный ревматоидоподобный полиартрит, который преимущественно отмечается у мужчин [18]. Постепенное развитие РА-подобного неэрозивного полиартрита может быть обусловлено HCV-инфекцией, а развитие собственно РА у ВИЧ-инфицированных невозможно. Дебют тяжелого полиартикулярного серонегативного суставного синдрома у мужчин требует обязательного исследования гепатотропных вирусов и ВИЧ [19].

ВИЧ-ассоциированный реактивный артрит (ReA) диагностируется у 3–10% больных, реже развивается картина синдрома Рейтера (0,5–3%) [19, 20]. Типично появление олигоартрита и уретрита, конъюнктивит возникает редко. ReA может проявиться более чем за 2 года до установления диагноза ВИЧ-инфекции либо на фоне начала клинических проявлений СПИДа, однако наиболее часто дебютирует в период уже имеющегося тяжелого иммунодефицита [19]. Характерна типичная

симптоматика серонегативного периферического артрита с преимущественным поражением суставов нижних конечностей, развитием тяжелых энтезопатий, подошвенного фасциита, ахиллобурсита, дактилита и выраженным ограничением подвижности больных. Наблюдаются изменения ногтей и кожи. Реже возникают баланит и стоматит. Поражение костно-мышечного аппарата туловища нехарактерно. При наличии ярких внесуставных проявлений (кератодермия, кольцевидный баланит, стоматит, конъюнктивит) наблюдаются развернутая симптоматика ВИЧ-ассоциированного комплекса (субфебрилитет, похудание, диарея, лимфаденопатия), частая ассоциация с HLA-B27 [19, 21]. Как правило, заболевание протекает хронически, с рецидивами и ремиссиями, артритом средней степени тяжести [21], наблюдаются и тяжелые эрозивные артриты, приводящие к инвалидизации больных. Частота обнаружения HLA-B27 у ВИЧ-инфицированных с синдромом Рейтера такая же, как и среди других больных с аналогичным вариантом артропатии. Патогенетические механизмы описанных синдромов гетерогенны. Доказывают, как непосредственное поражение суставов вирусом, обнаруживая в тканях антиген p24-ВИЧ, так и активацию триггерных инфекций (в частности, иерсиний) у носителей HLA-B27. Специфических гистологических признаков ВИЧ-ассоциированных синовитов не находят. Реактивный артрит при ВИЧ-инфекции бывает связан с хламидийной, иерсиниозной, шигеллезной или сальмонеллезной инфекцией. Синдром Рейтера обычно проявляется на фоне тяжелого иммунодефицита и протекает чрезвычайно тяжело, с развитием эрозивных и остеолитических суставных деструкций. Поражения слизистых оболочек (конъюнктивит, стоматит, баланит) и осевого скелета (особенно сакроилеит) наблюдаются редко [21]. Хороший эффект наблюдается при использовании НПВП в сочетании с лечебной физкультурой и физиотерапией, в тяжелых случаях применяют сульфасалазин [22]. Низкие дозы кортикостероидов и зидовудин в ле-

чении артрита неэффективны. Метотрексат и другие иммуносупрессивные препараты следует назначать с большой осторожностью, т.к. они могут спровоцировать молниеносное течение СПИДа, развитие саркомы Капоши или присоединение оппортунистической инфекции. Однако в последние годы появились сообщения об успешном лечении тяжелых вариантов реактивного артрита, обусловленного ВИЧ-инфекцией, генно-инженерными биологическими препаратами [23, 24].

Псориаз диагностируют часто, обычно на стадии СПИДа, что является фактором неблагоприятного прогноза, т.к. считается предиктором рецидивирующих, угрожающих жизни инфекций (в первую очередь пневмоцистной пневмонии). ПА возникает более чем в 1/3 таких случаев и характеризуется тяжелыми энтезопатиями и дактилитами. Именно у ВИЧ-инфицированных нередко развивается злокачественная форма ПА: на фоне эритродермии и генерализованного пустулезного псориаза возникает полиартрит, доминирующий в клинической картине. Выраженность боли и воспаления чрезвычайно высока, общее состояние тяжелое – возможны изнуряющая лихорадка, похудание, лимфоаденопатия, алопеция, атрофия мышц, признаки сердечной и почечной недостаточности, энцефало- и полинейропатии, нередко поражение глаз (ирит, иридоциклит). Нарастает анемия, гипергаммаглобулинемия, СОЭ повышена, возможно, до 60 мм/ч. [21, 25]. К отличительным особенностям ВИЧ-ассоциированного ПА относят быстрое прогрессирование суставных проявлений и корреляцию между выраженностью поражения кожи и суставов, неэффективность терапии [26]. Псориазические кожные изменения у ВИЧ-инфицированных больных часто резистентны к общепринятой терапии. Препаратом выбора является зидовудин, применение которого приводит к выраженной положительной динамике. Метотрексат и облучение ультрафиолетовыми лучами назначают лишь при очень тяжелом течении псориаза. Определенные успехи в ранней диагностике ВИЧ-инфекции и ее

лечении позволили в настоящее время использовать генно-инженерную биологическую терапию, например, инфликсимаб, для лечения тяжелого псориаза у ВИЧ-инфицированных больных [24]. Подчеркивается, что любой больной с тяжелой атакой псориаза или формой болезни, устойчивой к традиционной терапии, должен быть обследован на ВИЧ-инфекцию.

Практически маркером связи суставного синдрома с ВИЧ-инфекцией называют недифференцированную спондилоартропатию и перекрестные (сочетанные) формы спондилоартритов (т.е. выявление у пациента признаков ≥ 2 заболеваний этой группы), причем в литературе чаще встречается их определение не как вирусных, а как HLA-B27-ассоциированных артритов при ВИЧ-инфекции. Наиболее характерным является сочетание ПА с реактивным артритом или с синдромом Рейтера. Как известно, сочетанные формы спондилоартритов имеют более тяжелое течение, чем классические [19, 27]. Длительность существования симптомов обычно составляет несколько месяцев, заболевание нередко заканчивается инвалидизацией.

Поражение мышц при ВИЧ-инфекции встречается в 30% случаев и варьирует от неосложненной миопатии и фибромиалгии или асимптомного повышения уровня креатинфосфокиназы до тяжелых инвалидизирующих форм полимиозита [28–30]. ВИЧ-ассоциированный полимиозит развивается достаточно рано и может быть одним из первых проявлений этого заболевания. Классическая картина полимиозита при ВИЧ-инфицировании и его диагностика аналогичны таковым при идиопатическом полимиозите. Отмечаются слабость проксимальных мышечных групп, повышение концентрации креатинфосфокиназы, миопатический тип изменений на электромиограмме и признаки воспаления в биопсийном материале. Таким образом, развитие симптомов полимиозита у взрослых требует исключения не только его паранеопластического характера, но и ВИЧ-инфекции [31].

Мышечная атрофия и кахексия при ВИЧ-инфекции могут быть выраженными, особенно у больных, имеющих спондилоартропатию. Миопатия может развиваться при ВИЧ-обусловленной кахексии, диагностическими критериями которой являются потеря более чем 10% от исходного веса, хроническая диарея (>30 дней), хроническая усталость и документированная лихорадка (>30 дней) при отсутствии других причин. Мышечная атрофия может быть чрезвычайно выраженной при злокачественном ПА и других тяжелых ВИЧ-ассоциированных спондилоартритах. Встречаются гнойные миозиты, обычно вызванные золотистым стафилококком: чаще – поражается четырехглавая мышца бедра, 75% случаев представлены одиночным абсцессом (очевидно, вследствие инъекций наркотических веществ нестерильными шприцами). У пациентов с нейтропенией возможны кандидозные миозиты – от диффузных поражений до локализованных абсцессов.

Описывают также развитие ВИЧ-ассоциированных мягкотканых поражений: тендинитов, бурситов, адгезивного капсулита, карпального туннельного синдрома, контрактуры Дюпюитрена [19, 32].

У ВИЧ-инфицированных возникают собственно инфекционные (т.е. гнойные, септические) артриты [33, 34]. Риск их существенно возрастает у инъекционных наркоманов и больных гемофилией, при этом возможна комбинация с гнойным бурситом и остеомиелитом. Инфекционные артриты у наркозависимых больных обычно обусловлены *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* и *Staph. aureus*. Грибком *Candida albicans* заражено до 90% ВИЧ-инфицированных, и на фоне иммунодефицита острая грибковая костно-суставная инфекция может доминировать в клинической картине заболевания. Типично постепенное развитие гонита: боль и незначительная припухлость коленного сустава, ранние рентгенологические изменения. Хронизация процесса развивается в 70% случаев. Инвазия синовиальных оболочек другой локализации чаще проис-

ходит при распространении грибка из очагов остеомиелита в позвонках, костях запястья, таза, кистях, ступнях, длинных трубчатых костях. У большинства больных отмечается позитивный кокцидиоидиновый кожный тест. В биоптатах синовиальной оболочки определяют гранулематозное воспаление и типичные сферулы. В части случаев удается выделить культуру грибов, но из синовиальной жидкости – лишь в 5% [33]. Преходящий полиартрит обычно отражает микроаллергию при кокцидиозном поражении легких и сочетается с лихорадкой, узловатой или мультиформной эритемой, эозинофилией и лимфаденопатией.

Грибковые пневмонии при ВИЧ-инфекции IV клинической стадии нередко сопровождаются преходящими полиартикулярными артралгиями или синовитами, а также полиморфной кожной сыпью, синдромом бронхиальной обструкции – проявлениями микогенной аллергии (как, например, при кокцидиозе, гистоплазмозе).

Суставной споротрихоз встречается нечасто, у ослабленных больных: артралгии слабые или не выражены; возможны как моно-, так и полиартикулярные поражения. Вовлекаются коленные, локтевые и плечевые суставы. Именно воспаление мелких суставов рук отличает споротрихоз от других грибковых артритов. Отмечается склонность к распространению инфекции на окружающие мягкие ткани, при этом формируются свищи. Заболевание может оказаться смертельным у ВИЧ-инфицированных при сочетании деструктивных артритов с субфебрилитетом, похудением, экзантемой, анемией, поражением глаз и ЦНС [35].

Частота развития HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных чрезвычайно высока, а у наркозависимых больных превышает 70% [19]. Суставной синдром может проявиться острым полиартритом межфаланговых суставов, суставов запястья, плечевых, коленных и тазобедренных суставов и даже соответствовать критериям РА. Он часто сочетается с карпальным туннельным синдромом и ладонными тено-

синовитами. Даже при затяжном и хроническом течении артритов они не бывают деструктивными, и прогностически более важны прочие ревматические синдромы, ассоциированные с HCV. Связь этих синдромов с HCV на фоне ВИЧ-инфекции не изучена. Однако установлено, что фибромиалгия возникает более чем у 30% ВИЧ-инфицированных, синдром Шегрена имеет значительные клинико-иммунологические отличия от первичного. Возможно, дальнейшие исследования покажут влияние HCV-инфекции на ревматические маски ВИЧ.

Развитие множества ревматических симптомов и синдромов при ВИЧ-инфекции (особенно внесуставных) связывают с CD8-клеточными механизмами, учитывая высокую частоту обнаружения разнообразных антител, прежде всего антинуклеарных, антифосфолипидных (особенно к кардиолипину), ревматоидного фактора и циркулирующих иммунных комплексов [6, 7, 36]. Также выявляются антитела к нервным клеткам, клеткам крови, париетальным клеткам желудка. Синдром Шегрена/ДИЛС у ВИЧ-инфицированных не сопровождается появлением РФ, SSA- и SSB-антител. Ксерофтальмия, ксеростомия и увеличение околоушных слюнных желез сочетаются с лимфоцитарной инфильтрацией (CD8-клетками) внутренних органов. Клинические проявления ДИЛС включают лихорадку, лимфаденопатию, похудание и двустороннее увеличение слюнных желез [37–39]. В отличие от большинства пациентов с первичным синдромом Шегрена у больных ДИЛС в большей степени развивается ксеростомия, нежели ксерофтальмия и сухой кератоконъюнктивит. При ДИЛС также могут наблюдаться рецидивирующие синуситы и срединные отиты, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, лимфоцитарный гепатит, инфильтрация слизистой оболочки желудка, имитирующая скирр, лимфоцитарный интерстициальный нефрит, асептический менингит, сенсорно-двигательные нейропатии, увеит и паралич черепных нервов. Клеточный инфильтрат

при ДИЛС состоит из CD8+, а не из CD4+-лимфоцитов, как при синдроме Шегрена [36]. В отличие от других больных, инфицированных ВИЧ, у пациентов с ДИЛС CD4+-лимфоциты сохраняются на том же уровне, что и у носителей ВИЧ, к тому же у них не развиваются оппортунистические инфекции или саркома Капоши. Однако они в 4 раза чаще страдают высокодифференцированной неходжкинской В-клеточной лимфомой слезных/слюнных желез или иной локализации. Особенно важны поражения легких (пневмонит), нервной системы (асептический менингит, парезы черепно-мозговых нервов, симметричная двигательная полинейропатия), печени (гепатомегалия, гиперферментемия) и почек (интерстициальный нефрит с развитием почечной недостаточности, канальцевый ацидоз IV типа). Как известно, при болезни Шегрена внутренние органы вовлекаются реже, типичны ее ассоциации с антигенами B8, DR3, DW3 и DW4. Синдром Шегрена у ВИЧ-инфицированных европеоидов связывают с носительством DR6 и DR7, у негроидов – с DR5 [39]. Диагностические критерии ДИЛС [40]:

ВИЧ-позитивность по методу иммуносорбции и Вестерн-блот.

Двустороннее увеличение слюнных желез или ксеростомия, персистирующая в течение 6 мес.

Гистологическое подтверждение лимфоцитарной инфильтрации слюнных или слезных желез при отсутствии гранулематоза или неоплазии.

Синтез антифосфолипидных антител, особенно к кардиолипину, возрастает как на фоне ВИЧ, так и в связи с сопутствующими вирусными, бактериальными инфекциями и паразитарными инвазиями. Несмотря на высокую частоту обнаружения таких антител (у 60–80% пациентов, у большинства – транзиторно), гиперкоагуляцию они не усиливают и тромбозами не сопровождаются [41].

На фоне ВИЧ-инфекции возможно развитие признаков узелкового полиартериита, синдрома Чардж-Стросса, геморрагического и гиперсенситивного васкулитов, а также

изолированного васкулита ЦНС [23]. Частота, клинико-морфологические особенности и прогностическая ценность их мало изучены. Ряд васкулитов и васкулопатий у ВИЧ-инфицированных обусловлен оппортунистическими инфекциями (в т.ч. HCV и HBV) [42, 43].

Развитие истинных РА и системной красной волчанки (СКВ) на фоне ВИЧ-инфекции невозможно. При заражении ВИЧ течение имеющегося у пациента РА изменяется – возникает стойкая ремиссия, очевидно, обусловленная снижением содержания клеток CD4+, но в отдельных случаях активность болезни может возрасти. Что касается случаев заражения ВИЧ больных СКВ, то проблема мало изучена, описывают как ремиссии, так и обострения заболевания. С другой стороны, инфицирование ВИЧ отягощает течение реактивного урогенного артрита и болезни Лайма. Эти факты подчеркивают важную роль Т-лимфоцитов CD4 в патогенезе СКВ и РА по сравнению с реактивным артритом и болезнью Лайма [12, 19].

Заключение

Предполагать обусловленность суставных и прочих ревматических синдромов ВИЧ-инфекцией необходимо прежде всего у пациентов из групп риска. Следует учитывать клинико-anamnestические и иногда лабораторные особенности, присутствующие ВИЧ-ассоциированным ревматическим синдромам и отличающие

их от истинных ревматических заболеваний, такие как:

- тяжелый резистентный псориаз/ПА,
- недифференцированная и перекрестные спондилоартропатии,
- все случаи синдрома Рейтера, реактивных артритов,
- синдром Шегрена/ДИЛС с вовлечением внутренних органов и описанными серологическими особенностями,
- острый дебют РА-подобного серонегативного полиартрита у мужчин,
- внезапные ремиссии РА,
- отсутствие эффекта или ухудшение суставных симптомов при применении метотрексата, системной ГК-терапии,
- фибромиалгия,
- упорные артралгии,
- некоторые васкулиты (узловатый полиартериит, синдром Чарджа-Стросса, геморрагический, гиперсенситивный васкулиты, изолированный васкулит ЦНС).

Рутинные лабораторные исследования мало помогают при интерпретации ревматических синдромов: неспецифично увеличение СОЭ и содержания С-реактивного белка, часто выявляются HLA-B27, разнообразные антитела (особенно антинуклеарные, антикардиолипидные) и циркулирующие иммунные комплексы. Кроме того, изменения общеклинических и биохимических показателей зависят также от стадии

ВИЧ-инфекции, наличия и характера осложнений и сопутствующих заболеваний: например, вначале возможен лейкоцитоз крови со сдвигом формулы влево, а на стадии СПИДа возникает панцитопения. Наиболее важна серологическая диагностика ВИЧ-инфекции – выявление ее специфических маркеров.

Существует перечень клинических показаний, при которых пациенты подлежат рекомендованному медицинскому освидетельствованию на выявление заражения ВИЧ. Обследование проводится с согласия пациента или его законного представителя (для несовершеннолетних, нетрудоспособных). В этот перечень входят лихорадка неясного генеза, генерализованная лимфаденопатия, случаи выраженного похудения, длительных и рецидивирующих бактериальных инфекций и паразитарных инвазий, хронических воспалительных заболеваний женской половой сферы, случаи установленного туберкулеза, гепатитов В и С, ряда герпесвирусных, грибковых и паразитарных заболеваний, болезней крови и ряда лимфопролиферативных заболеваний, частых гемотрансфузий, случаи заболеваний, передающихся половым путем, а также наркомания, токсикомания, гомо- и бисексуальная активность, проституция. РЗ и синдромы в этом перечне не значатся, тем не менее знание описанных выше клинических особенностей поможет врачу предположить именно ВИЧ-инфекцию в качестве их истинной причины. ■

Список литературы

1. HIV/AIDS Surveillance in Europe 2013 Surveillance Report. European Centre for Disease Prevention and Control. – 2014. – 120 p.
2. Reveille J.D., Magatni R.M. Rheumatic Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection. In Kelley's Textbook of Rheumatology Eighth Edition 8th ed. – 2009. – P. 1747–1760.
3. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации // Справка специализированной НИ лаборатории по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Интернет-ресурс: <http://www.hivrussia.ru/doc/docs.shtml>. [VICH-infekcija v Rossijskoj Federacii // Spravka specializirovannoj NI laboratorii po profilaktike i bor'be so SPID FBUN «Central'no NII jepidemiologii Internet-resurs: <http://www.hivrussia.ru/doc/docs.shtml> (in Russian)].
4. Berman A., Espinoza L.R., Diaz J.D. et al. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection // Am J Med. – 1988. – Vol. 85. – P. 59–64.
5. Lipman M., Breen R. Immune reconstruction inflammatory syndrome in HIV // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 19. – P. 20–25.
6. Frahm N., Kiepiela P., Adams S. et al. Control of human immunodeficiency virus replication by cytotoxic T-lymphocytes targeting subdominant epitopes // Nat Immunol. – 2006. – Vol. 7. – P. 173–178.
7. Fauci A.S. The immunodeficiency virus Infectivity and mechanisms of pathogenesis // Science. – 1988. – Vol. 239. – P. 617–622.
8. Calabrese L.H., Kelley D.M., Myers A. et al. Rheumatic symptoms and the human immunodeficiency virus infection The influence of clinical and laboratory variable in a longitudinal cohort study // Arthritis Rheum. – 1991. – Vol. 34. – P. 257–263.
9. Calabrese L.H. Vasculitis and infection with the human immunodeficiency virus // Rheum Dis Clm North Am. – 1991. – Vol. – 17. – P. 131–148.

10. Berman A., Cahn P., Perez H. et al. Human immunodeficiency virus infection associated arthritis: Clinical characteristics // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 1158–1162.
11. Reveille J.D. The changing spectrum of rheumatic disease in human immunodeficiency virus infection // *Semin Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 30. – P. 147–166.
12. Белов Б.С., Белова О.Л. ВИЧ-инфекция – ревматологические аспекты // *Научно-практическая ревматология.* – 2008. – №24. – С. 1615–1619. [Belov B.S., Belova O.L. VICH-infekcija – revmatologicheskie aspekty // *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* – 2008. – №24. – S. 1615–1619 (in Russian)].
13. Агабабова Э.Р. Спондилоартриты как объект перспективных научных исследований в ревматологии: Избранные лекции по клинической ревматологии / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М.: Медицина, 2001. – С. 74–82. [Agababova Je.R. Spondiloartrity kak obekt perspektivnyh nauchnyh issledovanij v revmatologii: Izbrannye lekicii po klinicheskoi revmatologii / pod red. V.A. Nasonovoj, N.V. Bunchuka. – M.: Medicina, 2001. – S. 74–82 (in Russian)].
14. Reveille J.D., Williams F.M. Rheumatologic complications of HIV infection // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2006. – Vol. 20. – P. 1159–1179.
15. Allison G.T., Bostrom M.P., Glesby M.J. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management // *AIDS.* – 2003. – Vol. 17. – P. 1–9.
16. Ornstein M.H., Sperber K. The anti-inflammatory and antiviral effects of hydroxichloroquine in two patients with acquired immunodeficiency syndrome and active inflammatory arthritis // *Arthritis Rheum.* – Vol. 39. – P. 157–161.
17. Mody G.M., Parke F.A., Reveille J.D. Articular manifestations of human immunodeficiency virus infection // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2000. – Vol. 30. – P. 265–287.
18. Battafarano D.F. HIV – associated Rheumatic Syndromes. In West SG. *Rheumatology Secrets.* Second Edition. Hanley & Belfus, Inc. Philadelphia, 2002. – P. 309–313.
19. Clark M.R., Solingen A.M., Hochberg M.C. Human immunodeficiency virus infection is not associated with Reiter's syndrome: Data from three large cohort studies // *Rheum Dis Clin N Am.* – 1992. – Vol. 18. – P. 267–276.
20. Reveille J.D., Conant M.A., Duvic M. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis, psoriatic arthritis, and Reiter's syndrome: A disease continuum? // *Arthritis Rheum.* – 1990. – Vol. 33. – P. 1574–1578.
21. Njobru P.D., McGill P.E. Sulphasalazine in the treatment of HIV-related spondyloarthropaty // *Br J Rheumatol.* – 1997. – Vol. 36. – P. 403–404.
22. Gaylis N. Infliximab in the treatment an HIV positive patient with Reiter's syndrome // *J Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 407–411.
23. Filippi J., Roger P.M., Schneider S.M. et al. Infliximab and human immunodeficiency virus infection: Viral load reduction and CD4+ T-cell loss related to apoptosis // *Arch Intern Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 1783–1784.
24. Espinosa L.R., Berman A., Vasey E.B. et al. Psoriatic arthritis and asquared immunodeficiency syndrome // *Arthr Rheum.* – 1988. – Vol. 31. – P. 1034–1040.
25. Sellam J., Bouvard B., Masson C. et al. Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients // *Joint Bone Spine.* – 2007. – Vol. 74. – P. 197–200.
26. McGonagle D., Reade S., Marzo-Ortega H. et al. Human immunodeficiency virus associated spondyloarthropaty: Pathogenic insights based on imaging findings and response to highly active antiretroviral treatment // *Ann Rheum Dis.* – 2004. – Vol. 60. – P. 784–786.
27. Bessen L.J., Greene J.B., Louie E. et al. Severe polymyositis – like syndrome associated with zidovudine therapy of AIDS and ARC // *N Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 318. – P. 708–714.
28. Jonson R.W., Williams F.M., Kazi S. et al. Human immunodeficiency virus-associated polymyositis: A longitudinal study of outcome // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 49. – P. 172–178.
29. Leon-Monson M., Lamperth L., Dalakas M.C. Search for HIV proviral DNA and amplified sequences in the muscle biopsies of patients with myopathy // *Muscle Nerve.* – 1993. – Vol. 7. – P. 369–375.
30. Font C., Pedrol E. et al. Polyarteriitis nodosa in human immunodeficiency virus infection. Report of four cases and revive of the literature // *Br J Rheum.* – 1996. – Vol. 35. – P. 796–799.
31. Hirsch R., Miller S.M., Kazi S. et al. Human immunodeficiency virus-associated atypical mycobacterial skeletal infections // *Semin Arthritis Rheum.* – 1996. – Vol. 25. – P. 347–356.
32. Jellis J.E. Human immunodeficiency virus and osteoarthicular tuberculosis // *Clin Orthop.* – 2002. – Vol. 398. – P. 27–31.
33. Buskila D., Gladman D. Musculoskeletal manifestations of infection with human immunodeficiency virus // *Rev Infect Dis.* – 1990. – Vol. 12. – P. 223–235.
34. Heller H.M., Fuhrer J. Disseminated sporotrichosis in patients with AIDS: Case report and review literature // *AIDS.* – 1991. – Vol. 5. – P. 1243–1246.
35. Kordossis T., Paikos S., Aroni K. et al. Prevalence of Sjogren's-like syndrome in a cohort of HIV-1 positive patients: Descriptive pathology and immunopatology // *Br J Rheumatol.* – 1998. – Vol. 37. – P. 691–695.
36. Basu D., Williams F.M., Ahn C.W. et al. Changing spectrum of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome // *Arthr Rheum.* – 2006. – Vol. 55. – P. 466–472.
37. Kazi S., Cohen P.R., Williams F. et al. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: Clinical and immunogenetic features in 35 patients // *AIDS.* – 1996. – Vol. 10. – P. 385–391.

*Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в «РМЖ», №22, 2016 г., стр. 1502–1506.*

Лечение больных с АГ в различных клинических ситуациях в свете современных рекомендаций



В.Б. Мычка – д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, член рабочей группы «Сердце и гипертония» Европейского общества кардиологов
Московский государственный медико-стоматологический университет, г. Москва

По данным ВОЗ 1 млрд. человек в мире страдает артериальной гипертензией (АГ), смертность от АГ составляет 7,1 млн. смертей в год. Артериальная гипертензия – это социально значимое и самое распространенное заболевание в структуре ССЗ (сердечно-сосудистых заболеваний). В России АГ страдают 40 млн. человек (Юганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в РФ: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – №11 (1), стр. 5–10). В Казахстане число ССЗ ежегодно увеличивается на 5–10%, причем 40% взрослого населения имеют повышенный уровень АД, более 250 тыс. взрослого населения страны нуждается в лечении АГ; более 60% всех кардиологических вызовов скорой медицинской помощи, то есть, каждый третий вызов выполняется по поводу АГ.

Среди основных факторов риска, к которым относятся также и курение, неправильное питание, гиподинамия, гипергликемия, АГ вносит самый большой вклад в смертность от ССЗ (Heart disease and stroke statistics, 2013). По результатам собственных исследований протокол патологоанатомических вскрытий 1566, умерших от ССЗ в многопрофильном стационаре города Москвы было выявлено, что у 96% из них наблюдалась АГ дополнительно к основному заболеванию (Верткин А.П., Скотников А.С., Мычка В.Б. и др. Совершенствование методики повышения квалификации врачей в лечении

АГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – №12 (5), стр. 11–15). Известно, чем выше уровень АД, тем выше риск возникновения ишемической болезни сердца и мозговых инсультов, что и было продемонстрировано. При 1 степени АГ встречаются такие сосудистые осложнения, как ИМ (инфаркт миокарда), ИГМ (инфаркт головного мозга), ГИ (геморрагический инфаркт), ДА (диссекция аорты), которые намного возрастают при 2-ой степени сосудистых осложнений, и в десятки раз увеличиваются при 3-ей степени АГ (см. табл. 1).

Перед тем, как определить такти-

ку лечения пациента с АГ, необходимо тщательно изучить анамнез пациента. Согласно Рекомендациям по лечению АГ Европейского Общества по гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013, а также российских рекомендаций, факторами, определяющими выбор антигипертензивной терапии, являются:

- Данные анамнеза,
- Пол и возраст,
- Длительность и прежние значения повышенного АД, включая домашние показатели,
- Вторичная гипертония,
- Факторы риска (ФР) (см. ниже),

Таблица 1. Связь величины АД с частотой сосудистых осложнений

Степень АГ	ИМ (n=183)	ИГМ (n=281)	ГИ (n=29)	ИМ+ИГМ (n=48)	ДА (n=9)
1 степень	17 (9,3%)	23 (8,2%)	1 (3,4%)	4 (8,3%)	1 (11,1%)
2 степень	121 (66,1%)*	54 (19,2%)	2 (6,8%)	37 (77,1%)*	1 (11,1%)
3 степень	45 (24,6%)	204 (72,6%*)	26 (89,8%*)	7 (14,6%)	7 (77,8%)

ИМ – инфаркт миокарда, ИГМ – инфаркт головного мозга, ГИ – геморрагический инсульт, ИМ+ИГМ – сочетание инфаркта миокарда и инфаркта головного мозга, ДА – диссекция аорты.

Источник: Верткин А.П., Скотников А.С., Мычка В.Б. и др. Совершенствование методики повышения квалификации врачей в лечении АГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – №12 (5), стр. 11–15.

- Поражение органов-мишеней (ПОМ) (см. ниже),
- Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (СЗ), сахарный диабет, инфаркты, инсульты и др., которые могут радикально изменить тактику лечения (см. ниже),
- Степень АГ,
- Степень СС-риска,
- Предшествующий опыт лечения АГ.

Что относится к факторам риска?

- Мужской пол,
- Возраст ≥ 55 лет у мужчин и ≥ 65 лет у женщин. 10-летний разрыв связан с наступлением менопаузы у женщин,
- Курение,
- Дислипидемия: общий холестерин $>4,9$ ммоль/л (190 мг/дл) или ЛПНП $>3,0$ ммоль/л (115 мг/дл), или ЛПВП $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин; $<1,2$ ммоль/л (46 мг/дл) у женщин, или триглицеридов $>1,7$ ммоль/л (150 мг/дл).
- Глюкоза плазмы натощак – 5,6–6,9 ммоль/л (102–125 мг/дл),
- Нарушение толерантности к глюкозе,
- Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²),
- Абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин – для лиц европейской расы),
- Семейный анамнез ранних

сердечно-сосудистых заболеваний (>55 лет у мужчин, <65 лет у женщин).

Бессимптомное поражение органов-мишеней включает:

- пульсовое давление у лиц пожилого возраста ≥ 60 мм рт.ст.,
- ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (индекс Соколова-Лайона $>3,5$ мВ, RAVL $>1,1$ мВ, индекс Корнелла >244 мВ ч. м/сек.) или
- Эхокардиографические признаки ГЛЖ (индекс МЛЖ >115 г/м² у мужчин, 5 г/м² у женщин (ППТ),
- утолщение стенки сонных артерий (комплекс интима-медиа $>0,9$ мм) или бляшка,
- скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны >10 м/сек.,
- лодыжечно-плечевой индекс $<0,9$,
- ХБП с рСКФ 30–60 мл/мин./1,73 м² (ППТ),
- микроальбуминурия (30–300 мг в сутки) или соотношение альбумина к креатинину (30–300 мг/г; 3,4–34 мг/ммоль) (предпочтительно в утренней порции мочи),

На что обращать внимание при наличии сахарного диабета?

- Глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) при двух измерениях подряд или

- HbA1c $>7\%$ (53 ммоль/моль) и/или
- глюкоза плазмы после нагрузки $>11,0$ ммоль/л (198 мг/дл).
- При уже имеющихся ССЗ или почечных заболеваниях необходимо учитывать:
- цереброваскулярные болезни: ишемический инсульт, кровоизлияния в мозг, транзиторные ишемические атаки,
- ИБС: инфаркт миокарда, стенокардию, коронарную реваскуляризацию методом ЧКВ или АКШ,
- сердечную недостаточность, включая сердечную недостаточность с сохраненной функцией выброса,
- клинически манифестное поражение периферических артерий,
- ХБП с рСКФ <30 мл/мин./1,7 м² (ППТ); протеинурия (>300 мг в сутки),
- тяжелую ретинопатию: кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва.

На основании анализа этих факторов пациенту стратифицируется риск (см. Таблицу 2) и назначается лечение. Европейские рекомендации предлагают лечить пациентов с небольшим повышением АД и при среднем риске с приема низкой дозы одного препарата, постепенно ее увеличивая, затем меняя/добав-

Таблица 2. Стратификация риска у больных с АГ

Наличие ФР, ПОМ, СЗ	АД (мм рт.ст.)			
	Высокое нормальное 130–139/85–89	АГ 1 степени 140–159/90–99	АГ 2 степени 160–179/100–109	АГ 3 степени $\geq 180/110$
нет ФР	незначительный	низкий риск	средний риск	высокий риск
1–2 ФР	низкий риск	средний риск	средний и высокий риск	высокий риск
3 и более ФР	низкий и средний риск	средний и высокий риск	высокий риск	высокий риск
ПОМ, ХБП 3 ст. или СД	средний и высокий риск	высокий риск	высокий риск	высокий и очень высокий риск
клинически манифестные ССЗ, ХБП ≥ 4 ст. или СД с ПОМ или ФР	очень высокий риск	очень высокий риск	очень высокий риск	очень высокий риск

Источник: Рекомендациям по лечению АГ Европейского Общества по гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013. Клинические рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2013. – №1 (105), стр. 9–62.

для другой препарат и т.д., но врач должен учитывать и собственные протоколы лечения. Как показывает клинический опыт, следует проводить комбинированную терапию, поскольку первоначальный эффект монотерапии может нивелироваться побочными эффектами препарата. При высоком АД 3-й степени или высоком риске ССЗ, следует начинать с комбинации минимум из 2-х препаратов в низкой дозе (см. рис. 1).

Целевые значения САД (систолическое АД) должны быть для всех пациентов <140 мм рт.ст, кроме пациентов пожилого и старческого возраста 140–150 мм рт.ст., а ДАД (диастолическое АД) <90 мм рт.ст., кроме больных СД (сахарный диабет), у которых ДАД не должен превышать 85 мм рт.ст.

Выбирать антигипертензивные препараты следует, исходя из конкретной клинической ситуации. При сочетании препаратов важно рационально их комбинировать так, чтобы в меньших дозах, но в комбинации, они потенцировали действие друг друга. Согласно европейским рекомендациям 2013 г. рациональными считаются комбинации бета-блокаторов и тиазидных диуретиков, ингибиторов АПФ + тиазидных диуретиков, антагонистов кальция + тиазидных диуретиков; ингибиторов АПФ и антагонистов кальция и другие, к нерациональным комбинациям относится ингибиторы АПФ + блокаторы рецепторов ангиотензина.

Заслуживает внимание комбинация бета-блокаторов и тиазидных диуретиков, она рациональна и эффективна, но большинство бета-блокаторов в терапевтических дозах теряют свою селективность и при длительном применении могут вызвать гипергликемию, СД, ухудшение липидного обмена и др. Негативными эффектами обладают и диуретики. Тиазидовые диуретики в дозе >25 мг ухудшают углеводный и липидный обмен, тиазидоподобные и петлевые диуретики ухудшают липидный обмен и нарушают толерантность к глюкозе, вызывая некетонемическую кому; калийсберегающие диуретики вызывают гиперкалиемию (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – 2004). Если назначить диуретики молодому человеку, то через 5–6 лет применения у него наблюдается нарушение углеводного обмена, у пожилых уже через год наблюдается нарушение толерантности к глюкозе или СД, а у больного с СД через несколько дней повысится сахар крови. В этой ситуации важно назначить правильный препарат. У больных с СД Бисопролол не оказывает влияния на углеводный и липидный обмен, не увеличивает риск гипогликемии, не замедляет восстановления уровня глюкозы после гликемии. Препаратом рациональной комбинации бисопролола является Бисоптад Плюс (бисопролол + гидрохлортиазид).

В одной из наших работ было проанализировано 400 пациентов с ССЗ, у которых была АГ, в 61% случаев АГ в сочетании с ИБС и в 52% случаев – в сочетании с ХСН (хроническая сердечная недостаточность) (Мычка В.Б., Узуева Э.И. Оптимизация ведения больных с ССЗ на амбулаторном этапе / Врач скорой помощи. – 2015. – №3, стр. 33–38). Согласно европейским рекомендациям для лечения больных АГ, недавно перенесших ОИМ (острый инфаркт миокарда), рекомендуется назначать бета-адреноблокаторы (БАБ). При других проявлениях ИБС рекомендуются АГ-препараты, но предпочтительно БАБ и блокаторы кальциевых каналов (БКК). Для больных с ИБС первой линией лечения являются бета-блокаторы и/или БКК. Роль БКК трудно переоценить, в многочисленных исследованиях (INSIGHT, ACTION, CAPE, PREVENT и др.) было продемонстрировано их позитивное влияние, а именно: снижение риска развития СД и подагры; сердечно-сосудистых осложнений, необходимость в АКШ (аортокоронарное шунтирование) на 18%, ТБКА (Транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика) на 21%, снижение частоты рефрактерной стенокардии на 23%, ОНМК на 28%, а также ОНМК с инвалидизацией – на 33%, улучшение функции эндотелия, нефропротективный эффект.

Приведу несколько примеров исследований препарата Амлодипин,

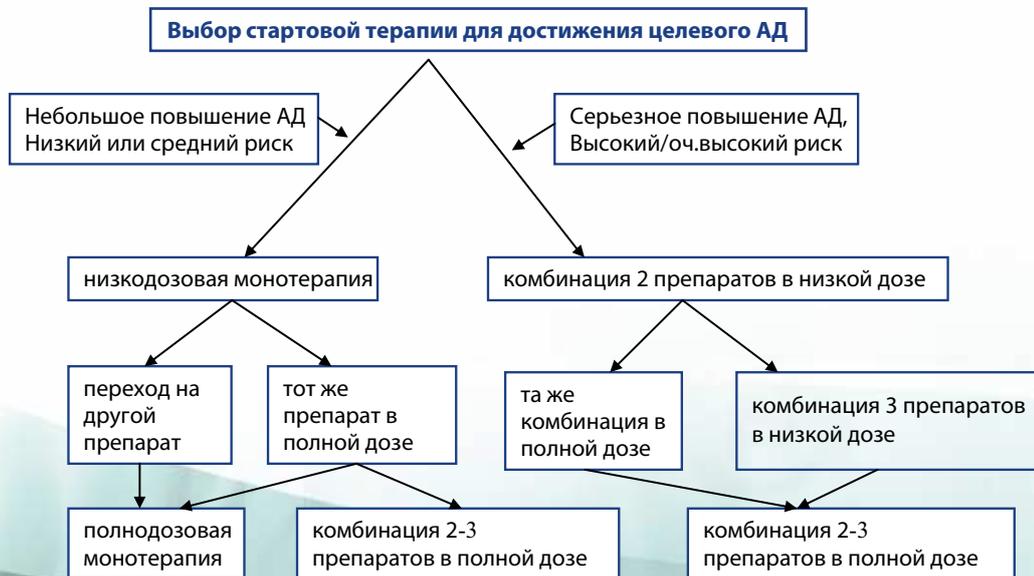


Рисунок 1. Выбор стартовой терапии для достижения целевого АД

продемонстрировавших его высокую эффективность. Исследование CAPE показало, что Амлодипин снижает частоту приступов стенокардии и количество принимаемых нитратов (J-Am. Coll. Cardiol. 1994; 24: 146–1467), в PREVENT Амлодипин уменьшал частоту госпитализаций в связи с нестабильной стенокардией/сердечной недостаточностью и реваскуляризацией миокарда на 35%. Амлодипин уменьшает гипертрофию левого желудочка (Islim I.F., Cardiology 2001; 96. Suppl. 1: 10–8), предотвращает прогрессирование атеросклероза по сравнению с плацебо и эналаприлом, на 31% снижает риск развития сердечно-сосудистых событий у больных с ИБС на фоне приема эналаприла (CAMELOT), снижает смертность у больных с ДКМП (Дилатационная кардиомиопатия) на 45% (PRAISE). В России применяется Амлотоп, препарат амлодипина, исследования биоэквивалентности которого проводились в Российском Государственном Медицинском Университете и Научно-исследовательском центре профилактической медицины МЗСР РФ.

Какова же тактика лечения больных с АГ и заболеваниями сердца? По европейским рекомендациям:

Для снижения смертности и потребности в госпитализации, больным с сердечной недостаточностью (СН) или выраженной дисфункцией левого желудочка назначаются диуретики, БАБ, ингибиторы АПФ, БРА и/или антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Больным СН с сохраненной фракцией выброса и пациентам с АГ и систолической дисфункцией целесообразно снижать АД до 140 мм рт. ст. диуретиками для устранения застоя, БАБ – для купирования тахикардии и т.д.

Больным с впервые возникшей или рецидивирующей ФП (фибрилляция предсердий) – ингибиторы АПФ или БРА, а также БАБ и антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Если обратиться к рекомендациям Всероссийского научного Общества аритмологов (ВНОА) и Общества сердечно-сосудистой не-

достаточности (ОССН) 2013 г. для лечения ХСН, то и здесь БАБ, ингибиторы АПФ, диуретики и др. являются средствами основной терапии. БАБ назначают для снижения частоты сердечных сокращений. Фремигемское исследование показало, что чем выше частота сердечных сокращений, тем чаще встречается СН и внезапная сердечная смерть (Kannel W.B. и др. Heart rate and cardiovascular mortality. The Framingham study. Am. Heart J. 1987; 113: 1489–1494). И здесь наилучшие показатели у Биспролола, Метапролола сукцинат, Карведилола, доказавших их эффективность и безопасность, а также возможность улучшения прогноза у больных с ХСН; Небивалол – для лечения пожилых пациентов старше 70 лет; Атенолол и метопролола тартрат противопоказаны для пациентов с ХСН (Рекомендации ВНОА и ОССХ по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, 2012 // Российский кардиологический журнал. – 2013. – №4, 102).

Как лечить пациентов АГ с цереброваскулярной болезнью? По европейским рекомендациям в первую неделю после ОНМК рекомендуется вообще не назначать антигипертензивную терапию независимо от уровня АД, а при очень высоких значениях САД, действовать по клинической ситуации. Больным АГ, перенесшим ТИА (транзиторная ишемическая атака) или ОНМК, рекомендуется антигипертензивная терапия, даже если исходное САД в диапазоне 140–159 мм рт.ст.; для тех, у кого ТИА или инсульт в анамнезе, целевое САД целесообразно устанавливать на уровне <140 мм рт.ст.; для больных АГ пожилого возраста после ТИА или ОНМК, САД и его целевые значения могут быть немного выше. Для профилактики инсульта рекомендуются любые схемы антигипертензивной терапии, если они обеспечивают эффективное снижение АД.

Для лечения больных АГ с нефропатиями препаратами первого ряда являются блокаторы РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновая система), которые эффективно снижают альбуминурию и показаны, если у пациентов присутствует

альбуминурия или протеинурия. Но для достижения целевого АД обычно требуется комбинированная терапия. Не рекомендуется назначение двух блокаторов РААС, при ХБП нельзя также назначать антагонисты альдостерона, особенно в комбинации с БРА, из-за резкого ухудшения функции почек и возникновения гиперкалиемии.

Если у пациента АГ имеется также метаболический синдром (МС) или СД2, рекомендуется изменение образа жизни и физическая нагрузка, поддержание АД на уровне <140/190 мм рт.ст., предпочтительно использовать антигипертензивную терапию, улучшающую или, как минимум, не ухудшающую чувствительность к инсулину (блокаторы РААС и БКК). При МС с высоким нормальным АД АГ-препараты не рекомендуются.

Для пациентов с «гипертонией белого халата» и маскированной гипертонией можно применять немедикаментозные методы лечения: изменение образа жизни, похудение, нормализация потребления соли и т.д., но, если у пациента присутствует высокий риск СС, обусловленный МС или бессимптомными ПОМ (поражения органов-мишеней), рекомендуется медикаментозная терапия.

Лица пожилого и старческого возраста. В этой группе чаще встречается изолированная систолическая гипертензия, когда систолическое давление высокое, а диастолическое – низкое. Препаратами выбора в этих случаях являются диуретики и антагонисты кальция.

Гипертензия ухудшает эректильную функцию у мужчин, поэтому при приеме мужчины с АГ, необходимо осторожное назначение терапии, не ухудшающие ее. При обследовании мужчин с АГ необходимо включать опросник ЭД (эректильной дисфункции), а в лечении использовать преимущественно препараты РААС и БКК, улучшающие функцию эндотелия. Ингибиторы 5 ФДЭ не противопоказаны, за исключением на фоне приема альфа-АБ и нитратов, поскольку могут вызвать коллапс.

У женщин в молодом возрасте АГ является симптоматической, с возрастом при недостатке эстрогенов в перименопаузе АГ встречается чаще, и женщины с АГ имеют более высокий СС-риск по сравнению с мужчинами. После 40 лет со снижением уровня эстрогенов появляются первые СС-симптомы – нарушение ритма, тахикардия, повышение АД. В норме эстрадиол активирует РААС, которая блокируется прогестероном. Но если прогестерона мало, РААС активируется, вызывая повышение АД, задержку жидкости (отеки, повышение веса, вздутие живота и т.д.). Рекомендаций по лечению нет, поскольку недостаточно было исследований, посвященных гендерному анализу эффективности антигипертензивной терапии, но исходя из патогенеза, в качестве препаратов первого ряда у женщин предлагаются препараты, влияющие на РААС, тиазидные диуретики и БАБ (Мычка В.Б. и др. Проблемы женской кардиологии / Больница. Все для ЛПУ. – 2012. – №1 (6), стр. 36–44).

При лечении АГ нельзя не корректировать сопутствующие факторы риска, а именно:

- при среднем и высоком СС-риске – назначение статинов для достижения целевого холестерина ЛПНП <3,0 ммоль/л (115 мг/дл);
- при клинически манифестной ИБС – статины с целевым ЛПНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл);
- малые дозы ацетилсалициловой кислоты в качестве антитромбоцитарной терапии, включая больных с нарушением функции почек или высоким СС-риском, при условии хорошего контроля АД;
- для больных с СД целевой HbA1c на фоне противодиабетической терапии составляет <7,0%;
- для ослабленных пациентов старческого возраста с длительным СД, большим числом сопутствующих заболеваний и высоким СС-риском, целесообразны значения HbA1c составляют <7,5–8,0%.

Для профилактики ИМ согласно рекомендациям Американской Ассоциации Сердца (АНА) ацетилсалициловая кислота эффективна у женщин старше 65 лет, в то время как у мужчин после 45 лет.

Согласно рекомендациям IMS (Международного Общества Менопаузы) 2013 г. менопаузальная гормональная терапия (МГТ) в постменопаузе снижает риск СС, влияя на метаболический синдром, улучшение метаболизма липидов и углеводов, оказывает кардиопротективный эффект, улучшает чувствительность к инсулину при ИР и снижает риск СД, риск коронарного атеросклероза, ИМ и СС-смертность, остеопороза и переломов. МГТ эффективна при лечении тяжелых менопаузальных симптомов, но при этом она имеет ограничения: ее можно начинать лишь женщинам до 60 лет и при длительности менопаузы не более 10 лет ввиду ряда противопоказаний. Поэтому, в результате поиска эффективного средства для профилактики ССЗ у женщин был выбран Мельдоний, который подавляет гамма-бутиробетаингидроксигеназу и синтез карнитина, в результате чего индуцируется синтез оксида азота и происходит переключение окисления СЖК (свободных жирных кислот) на глюкозу. Оксид азота вызывает вазодилатацию, снижение общего периферического сопротивления сосудов, тромбообразование, улучшает микроциркуляцию, снижает окисление липидов как субстрата атеросклеротической бляшки. Таким образом, препарат можно назначать для профилактики ССЗ.

В результате ряда исследований, проведенных в российских центрах, было выявлено, что Мельдоний улучшает перфузию миокарда (Сергиенко Н.В., ФГУ Российский кардиологический НПК МЗиСР РФ), перфузию головного мозга (Максимова М.Ю. и др., НЦ неврологии РАМН, РКЖ №4), снижает проявления астено-невротического синдрома (Суслина З. и др., ГУ НИИ неврологии РАМН), уменьшает оксидативный стресс, улучшает функ-

цию эндотелия сосудов, систолическую и диастолическую функцию миокарда левого желудочка, повышает эффективность АГ-терапии (Михин В.П., РКЖ №5).

При лечении мельдонием пациентов с СД2 наблюдалось снижение образования и накопления продуктов перекисного окисления липидов, улучшение тканевого обмена кислорода, снижение уровня глюкозы натощак на 11,9%, а постпрандиальной – на 8,7%, HbA1c – на 9,4%; уменьшение содержания триглицеридов крови на 26,09% и ЛПОНП на 26,62% (Стаценко М.Е., 2009). Применение одного из препаратов мельдония – Кардионата – исследовалось у женщин в менопаузе, в результате которых было обнаружено, что на фоне приема мельдония отмечалось уменьшение проявлений эндотелиальной дисфункции и восстановление антиагрегационного потенциала сосудистой стенки; достоверное увеличение прогрессирующей активности антитромбина III, достоверное снижение фибриногена крови. По результатам суточного мониторинга АД отмечалось достоверное снижение САД и ДАД, достоверно снижалась вариабельность САД и ДАД в течение суток и дневные часы; терапия мельдонием привела к значимому уменьшению выраженности всех симптомов климактерического синдрома с переходом из тяжелой и средней степени тяжести в легкую. Отмечены позитивные изменения липидного спектра. Применение мельдония привело к достоверному увеличению эндотелий-зависимой вазодилатации; отмечена положительная динамика показателей суточной артериальной жесткости, достоверно снижалось пульсовое АД (Мычка В.Б. и др. Врач скорой помощи. – 2014. – №8, стр. 38–44).

При назначении следует тщательно выбирать лечение, учитывая возраст, патогенез, сопутствующие заболевания пациента и др., потому что только от врача зависит, будет ли пациент привержен лечению, цель которого он должен понимать. Индивидуальный подход и правильный выбор АГ-препаратов помогут достичь целевого уровня АД. ■

Аритмии при беременности: возможные причины и механизмы развития



Р.И. Стрюк¹, Д.У. Шоикимова¹, И.В. Борисов²
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, г. Москва

¹ Кафедра внутренних болезней Стоматологического факультета

² Кафедра общественного здоровья и здравоохранения Лечебного факультета

Обследовано 133 пациентки (средний возраст 27,1±5,7 года) во II–III триместре беременности. Все пациентки были разделены на три группы: в 1-ю группу вошло 62 женщины с нарушениями сердечного ритма и органическими изменениями сердечно-сосудистой системы, во 2-ю – 51 пациентка с идиопатическими аритмиями, в 3-ю (группа контроля) – 20 практически здоровых женщин с нормальным синусовым ритмом. По данным мониторинга электрокардиограммы по Холтеру в течение 24 ч. в обеих основных группах с одинаковой частотой регистрировались нарушения ритма, соответствующие III–IV классу по классификации Лауна–Вольфа (1971). Максимальное число желудочковых экстрасистол зарегистрировано во 2-й группе, наджелудочковых – в 1-й. Сложные нарушения сердечного ритма возникают у беременных как на фоне кардиоваскулярной патологии, так и при отсутствии органических изменений, что требует тщательного динамического наблюдения за такими пациентками.

Ключевые слова: нарушения сердечного ритма, аритмия, беременность.

R.I. Stryuk, D.U. Shoikiemova, I.V. Borisov

Arrhythmias in Pregnancy: Possible Causes and Mechanisms

The study included 133 women (mean age 27,1±5,7 years) in the second and third trimesters of pregnancy. The patients were divided into three groups: group 1 (n=62) included women with arrhythmias and cardiovascular diseases, group 2 (n=51) included women with idiopathic arrhythmias, and group 3 (n=20) included apparently healthy women with normal sinus rhythm. 24-hour Holter monitoring showed similar frequency of grade III and grade IV arrhythmia (Lown and Wolf, 1971) in group 1 and group 2. Maximal number of premature ventricular contractions was registered in group 2, and maximal number of premature supraventricular contractions was registered in group 1. Complex arrhythmias are registered in pregnant women with and without cardiovascular diseases, so they need careful follow-up.

Keywords: cardiac arrhythmia, cardiac dysrhythmia, pregnancy.

Нарушения сердечного ритма и проводимости при беременности остаются одной из важных проблем как в отношении поиска возможных причин их развития, так и в отношении подходов к лечению и прогноза для матери и плода. К сожалению, официальных статистических данных по распространенности указанных нарушений при беременности нет. Скучные данные литературы свидетельствуют о том, что в конце прошлого столетия аритмия регистрировалась у 5,0–15,7% беременных [1, 2]. В то же время в ретроспективном анализе 5650 историй родов, проведенном в период с 2011 по 2014 г.

в одном из крупных городов России, выявлено, что нарушения сердечного ритма и проводимости регистрировались с частотой 31,7% и кроме нарушений проводимости по ножкам пучка Гиса были представлены синусовой тахикардией, **нечастой наджелудочковой экстрасистолией (НЖЭС) и желудочковой экстрасистолией (ЖЭС)** и крайне редко пароксизмальными тахикардиями [3].

Прогностическое значение аритмий, на наш взгляд, определяется не столько их возможной связью с органической патологией сердца, сколько теми гемодинамическими нарушениями, которые

возникают вследствие их развития и могут приводить к декомпенсации сердечной деятельности и иным осложнениям как у матери, так и у плода. Документированных случаев материнской смертности от первичных аритмий не зарегистрировано, хотя эксперты считают, что аритмии могут приводить к летальным исходам. В британском конфиденциальном расследовании по вопросу смертности от сердечно-сосудистых заболеваний 9% таких случаев были определены как синдром «внезапной сердечной смерти у взрослых» [4]. Вместе с тем имеются сообщения о смертях, обусловленных аритмией, у

пациентов без гемодинамических нарушений и достоверных анатомических изменений со стороны **сердечно-сосудистой системы** (ССС) [5, 6]. Возможно, к группе риска могут быть отнесены и некоторые пациентки репродуктивного возраста, особенно во время беременности, поскольку в этот период в организме происходят выраженные гемодинамические, гормональные, вегетативные и метаболические изменения.

Исследователи еще в начале прошлого столетия описывали гендерные различия электрофизиологических процессов в миокарде. Так, Н.С. Bazett et al. отметили, что у женщин **частота сердечных сокращений** (ЧСС) выше, чем у мужчин, а продолжительность интервала QT на **электрокардиограмме** (ЭКГ) больше, даже после проведения коррекции по ЧСС [7]. Другие авторы подтвердили эти данные и указали, что в покое интервал QT у женщин на 10–20 мс длиннее, чем у мужчин, и эти различия становятся более выраженными в период менструации [8]. Помимо этого, у женщин определяются меньшая продолжительность и меньший вольтаж комплекса QRS, а также укорочение длительности волны P и интервала PR [9, 10]. Также у женщин чаще встречаются неспецифические изменения процесса реполяризации [11]. Эти различия на первый взгляд можно объяснить исходно меньшими размерами сердца у женщин, однако они сохраняются и после коррекции массы сердца и массы тела. Полученные данные связывают с воздействием женских половых гормонов, оказывающих влияние на функционирование кальциевых и калиевых каналов. В частности, установлено, что эстрогены способствуют увеличению длительности интервала QT путем воздействия на быстрый и медленный ток ионов натрия и на натрий-кальциевый обменник [10]. Это наблюдение было подтверждено в последующих исследованиях, в которых отмечено участие в регуляции сер-

дечного ритма вегетативной нервной системы [12, 13].

Гендерные особенности касаются не только электрофизиологических процессов, но и характера аритмий. В нескольких эпидемиологических исследованиях было выявлено, что суправентрикулярная тахикардия с узкими комплексами QRS, возникающая по механизму re-entry в атриовентрикулярном узле, у женщин встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин [14, 15]. Напротив, суправентрикулярная тахикардия, возникающая по механизму re-entry в атриовентрикулярном узле с вовлечением добавочного пути проведения, в 2 раза чаще возникает у мужчин [16]. Однако данные о характере и возможных причинах аритмий в период беременности немногочисленны, и любые исследования в этом направлении остаются весьма актуальными, прежде всего для практической медицины.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 133 беременных (средний возраст $27,1 \pm 5,7$ года) во II–III триместре гестации, прошедших обследование в отделении кардиологии городской клинической больницы №67 Департамента здравоохранения города Москвы и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациенткам наряду с рутинным обследованием, включавшим в том числе анализ крови на электролиты (калий, натрий) и гормоны щитовидной железы (трийодтиронин, тироксин, тиреотропный гормон), проводили эхокардиографию на аппарате Logic-400 с использованием M-, V-режима и доплерографии, мониторингирование ЭКГ по Холтеру в течение 24 ч. на мониторах Medilog Prima и Schiller MT-200. При анализе данных мониторингирования ЭКГ по Холтеру учитывали следующие параметры: основной водитель ритма, среднюю ЧСС (день/ночь/сутки), количество НЖЭС и ЖЭС (за 1 ч. и 1 сут.), а также класс ЖЭС

по классификации Лауна-Вольфа в модификации Райана-Кенна.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с применением пакета программ Biostatistics, version 4.03, с использованием стандартных методов вариационной статистики и критерия Стьюдента для оценки различий при парных измерениях показателей. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Различные нарушения сердечного ритма были зарегистрированы у 113 пациенток, у 20 женщин определялся нормальный синусовый ритм. При анализе данных анамнеза было выявлено, что у 84 женщин (63,2%) вредные привычки отсутствовали, 49 пациенток (36,8%) курили до наступления беременности или продолжали курить на момент обследования, при этом количество сигарет в сутки колебалось от 2 до 30, а средний коэффициент пачек-лет составил $5,3 \pm 1,8$. Почти у половины пациенток была отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, ожирению и/или сахарному диабету: артериальная гипертензия у одного или обоих родителей встречалась в 55,6% случаев, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения – в 8,2%, ожирение – в 33,1%, сахарный диабет – в 4,5%.

До наступления настоящей беременности жалобы на перебои в работе сердца, сердцебиение женщины не предъявляли. Примерно с середины I–начала II триместра беременности пациенток с аритмиями стали беспокоить ощущение перебоев и «замирания» в работе сердца, сердцебиение, иногда носящее приступообразный характер, слабость, повышенная утомляемость, что послужило причиной проведения им дополнительного обследования.

В результате обследования более чем у половины женщин с аритмиями (у 62) были выявлены различные изменения ССС (1-я группа), у 51 пациентки с арит-

миями соматическая патология отсутствовала (2-я группа) и 20 беременных с синусовым ритмом, составивших группу контроля, были практически здоровы (3-я группа).

По данным клинико-инструментального обследования в 1-й группе были диагностированы гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции выносящего тракта левого желудочка (n=3), открытое овальное окно (n=3), дилатационная кардиомиопатия без признаков сердечной недостаточности (n=4), недостаточность митрального клапана ревматического генеза (n=4), неоперированный дефект межжелудочковой перегородки (n=6), скорректированная тетрада Фалло (n=1) и постмиокардитический кардиосклероз (n=10). Довольно часто встречался пролапс митрального клапана (ПМК) (n=30), в том числе митральная регургитация I степени выявлена в 9 случаях, II степени – в 21.

По результатам мониторинга ЭКГ по Холтеру у пациенток этой группы чаще всего выявля-

лась экстрасистолия, при этом количество экстрасистол за 1 сут. колебалось от 8 до 50 тыс. У 6 пациенток были зафиксированы куплеты (13–80 за 1 сут.), у 4 пациенток – триплеты (3–150 за 1 сут.), у 5 женщин имели место пробежки желудочковой тахикардии (1–5 за 1 сут.) с ЧСС от 156 до 229 в 1 мин. Эти нарушения ритма соответствовали III–IV классу по классификации Лауна-Вольфа.

Интересные данные были получены при анализе результатов мониторинга ЭКГ по Холтеру у пациенток с идиопатическими аритмиями, у которых отсутствовала соматическая патология (2-я группа). У пациенток этой группы примерно с одинаковой частотой регистрировались НЖЭС и достоверно чаще ЖЭС в сравнении не только с 3-й, но и с 1-й группой (табл. 1).

Известно, что ПМК, не являясь органической патологией ССС, нередко сопровождается различными аритмиями, что послужило основанием для более детального анализа характера аритмий у пациенток с ПМК (табл. 2).

Как видно из представленных данных, в группе пациенток с ПМК, так же как и в двух других группах, встречались как НЖЭС, так и ЖЭС. Вместе с тем, если НЖЭС у пациенток с ПМК регистрировались крайне редко, то среднее количество ЖЭС у них было сравнимо с аналогичным показателем в группе идиопатических нарушений сердечного ритма и регистрировалось достоверно чаще в сравнении с пациентками, у которых имели место другие изменения ССС.

Обсуждение

Физиологически протекающая беременность сопровождается выраженными изменениями центральной и периферической гемодинамики, которые нарастают ко II триместру и проявляются увеличением не только ударного объема (на 30–45% от его величины до беременности), но и минутного объема сердца, достигающего максимума (33–50% от исходного уровня) на 26–32-й неделе беременности. При беременности

Таблица 1. Количество экстрасистол за 1 сут. по данным мониторинга ЭКГ по Холтеру у обследованных (M±SD)

Показатель	1-я группа (n=62)	2-я группа (n=51)	3-я группа (n=20)
Класс ЖЭС по классификации Лауна-Вольфа	2,9±1,6	2,1±1,8	2,4±1,3
ЖЭС	4300±300	6200±530***	500±40***
НЖЭС	3800±300	2000±150***	600±50***

Примечание: p<0,05 по сравнению: * – с 1-й группой; ** – со 2-й группой; *** – с 3-й группой.

Таблица 2. Характер нарушений сердечного ритма по данным мониторинга ЭКГ по Холтеру у обследованных (M±SD)

Вид экстрасистолии	Количество экстрасистол за 1 сут.			
	среднее	пациентки с ССЗ (n=32)	пациентки с ПМК (n=30)	пациентки с идиопатическими нарушениями сердечного ритма (n=51)
НЖЭС	1870±290 (17 200)	3900±380 (13 000)	70±11*** (1000)	1800±220* (17 200)
ЖЭС	5160±320 (15 750)	3200±240 (8000)	5300±430* (15 000)	6200±540* (15 750)

Примечание: p<0,05 по сравнению: * – с ССЗ; ** – с идиопатическими нарушениями ритма. В скобках – максимальное количество.

Обозначения: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

развивается физиологическая тахикардия: ЧСС к концу беременности на 15–20 в 1 мин. превышает ЧСС до беременности. Также происходит снижение общего периферического сопротивления сосудов в среднем на 12–34% [17]. Эти гемодинамические факторы у пациенток с органическими изменениями ССС могут приводить к нарушениям сердечного ритма, что было отмечено в настоящем исследовании.

Гестационный период характеризуется физиологическим возрастанием активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует увеличению объема циркулирующей крови, преимущественно за счет увеличения объема плазмы примерно на 40%. Кроме того, важным фактором адаптации ССС к беременности служит системная вазодилатация, в развитии которой играет роль не только усиление секреции оксида азота и других вазодилатирующих факторов, но и повышение уровня эстрогенов и прогестерона, которые способствуют увеличению чувствительности адренорецепторов к гормонам симпатико-адреналовой системы. С самого начала беременности и до родов возрастает β -адренореактивность и снижается α -адренореактивность, что является необходимым условием для уменьшения сократительной

активности миомерии с целью вынашивания плода [18]. Плотность β -адренорецепторов под действием прогестерона в миомерии возрастает. Сама по себе активация β -адренорецепторов может способствовать развитию аритмии, как было установлено нами ранее [19, 20]. По-видимому, так называемые «идиопатические аритмии», как считают исследователи, в большей степени обусловлены проаритмогенным эффектом симпатико-адреналовой системы, функциональная активность которой возрастает под влиянием женских половых гормонов [21].

С вегетативной дисфункцией связано и увеличение эктопической активности у пациенток с ПМК, который традиционно, особенно в отсутствие гемодинамически значимой митральной регургитации, воспринимается кардиологами как вариант нормы и редко требует терапии. Известно, что при ПМК имеют место генетически детерминированный дефект синтеза коллагена, снижение внутритканевого уровня магния, в условиях дефицита которого фибробласты вырабатывают неполноценный коллаген створок митрального клапана. Клинически ПМК нередко проявляется нарушениями вегетативной регуляции ритма сердца, которые регистрируются с частотой более 70% [22]. При беременности даже у практически здоровых женщин

отмечается активация симпатико-адреналовой системы, которая у пациенток с ПМК может приводить к аритмиям, а большое количество ЖЭС высоких градаций у таких пациенток способно оказать влияние на внутрисердечную гемодинамику и при наличии дополнительных факторов риска (нарушения электролитного баланса, инфекционный процесс, стресс и т.д.) спровоцировать устойчивые желудочковые тахикардии [23].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что сложные нарушения сердечного ритма могут возникать у беременных как на фоне кардиоваскулярной патологии, включающей врожденные и приобретенные пороки сердца, постмиокардитический кардиосклероз, ПМК с незначительной митральной регургитацией, так и в отсутствие органических изменений со стороны внутренних органов и метаболических процессов, что требует тщательного динамического наблюдения за такими пациентками и в случае гемодинамической нестабильности или при развитии угрожающих жизни аритмий проведения своевременной адекватной терапии.

Конфликт интересов: не заявлен.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на сайте www.atmosphere-ph.ru. ■

DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573

Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств



С.Ю. Марцевич – д.м.н., профессор, Н.П. Кутишенко – д.м.н.
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Россия, г. Москва

В статье сравнивается роль рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и наблюдательных исследований в оценке эффективности и безопасности лекарственных средств в области кардиологии. Делается однозначный вывод о том, что РКИ являются основой современной доказательной медицины, и что им нет альтернативы. Наблюдательные исследования, проведенные с соблюдением современных правил, могут служить источником информации об эффективности лекарств лишь в отсутствие данных РКИ.

Ключевые слова: рандомизированные контролируемые исследования, наблюдательные исследования, сравнение информативности в оценке эффективности препарата.

S.Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, N.P. Kutishenko – MD, PhD
State Research Center for Preventive Medicine, Moscow

Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs

The role of randomized controlled trials (RCTs) and observational studies in evaluation of the efficacy and safety of cardiology drugs is compared in the article. The clear conclusion is made that RCTs are the basis of modern evidence-based medicine, and that they have no alternative. Observational studies conducted in compliance with the modern rules can be a source of information on the efficacy of drugs only in the absence of data from RCTs.

Keywords: randomized controlled trials, observational studies, comparison of informativeness in evaluation of drug efficacy.

Введение

Необходимость доказательства положительного действия лекарства или метода лечения в отношении исхода конкретного заболевания, а также безопасности применения этого лекарства или метода лечения является основой современной медицины. Однако так было далеко не всегда. В течение длительного времени основным способом доказательства в медицине был так называемый клинический опыт. Это отчасти объяснялось тем, что многие используемые лекарства (например, нитроглицерин) обладали

быстрым и очевидным действием, которое практический врач мог легко отследить в повседневной практике.

Обобщение клинического опыта, особенно если оно делалось авторитетными в медицине людьми, часто ложилось в основу обязательных к исполнению методов лечения. Так, например, всего лишь 70 лет тому назад классики отечественной терапии писали о лечении инфаркта миокарда: «Полный покой и постельный режим должны быть проведены строго и длительно. При выраженной тяжелой картине за-

болевания больной должен лежать 2–3 месяца. Опыт показал, что такое длительное соблюдение покоя понижает смертность от инфаркта миокарда...» [1]. Заметим, что авторы, утверждающие о столь благоприятном влиянии покоя на исходы болезни, не прибегают к ссылкам на какие-либо исследования, доказавшие эффективность подобной терапии.

Осознание того факта, что современные сердечно-сосудистые (и не только сердечно-сосудистые) заболевания протекают длительно, в течение многих лет проходя опреде-

ленные стадии развития, привело к пониманию, что для лечения таких заболеваний необходимы препараты, применяющиеся в течение долгого времени. Для оценки действия этих препаратов появилась необходимость доказать их влияние на исходы болезни. Очевидно, что клинический опыт для этой цели оказался абсолютно неприменим. Возникла потребность обобщения клинического опыта, обработки накопленных данных и пр.

Наблюдательные исследования

На смену клиническому опыту пришли так называемые наблюдательные исследования. Основная их особенность – отсутствие активного контролируемого вмешательства со стороны врача. Основные виды наблюдательных исследований: когортные исследования, исследования случай-контроль, кроссекционные исследования. Описание особенностей проведения каждого из этих видов исследований выходит за рамки настоящей публикации. Наблюдательные исследования сыграли определенную роль в изучении лекарственных препаратов, однако эта роль оказалась весьма ограниченной. Несмотря на то что наблюдательные исследования очень хорошо помогают отследить исходы болезни, они далеко не всегда дают ответ на вопрос, какие факторы на этот исход повлияли. Приписывание положительного эффекта исхода болезни какому-либо лекарству, активно назначавшемуся в такого рода исследованиях, нередко приводило к ошибочным выводам, так как на исходы болезни действовали очень многие факторы и вычленив среди них действие конкретного лекарственного препарата далеко не всегда оказывалось возможным.

Классическим примером является применение антиаритмических препаратов для лечения острого инфаркта миокарда. Достаточно длительный опыт их назначения убеждал в их способности устранять аритмии. Однако проведенное впоследствии контролируемое исследование CAST, подтвердив наличие у

этих препаратов антиаритмического эффекта, полностью опровергло возможность их положительного влияния на исходы болезни. Более того, больные, получавшие антиаритмические препараты, умирали существенно чаще, чем больные, не получавшие их [2]. Результаты этого исследования полностью поменяли клиническую практику.

Рандомизированные контролируемые исследования – основа доказательной медицины

Осознание ограниченности оценки действия лекарства в наблюдательных исследованиях привело к пониманию того, что в медицинскую клиническую науку необходимо вводить принцип экспериментальных исследований, естественно, не нарушая при этом интересов больного. Результатом было появление так называемых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Сейчас продолжаются длительные споры о том, кто и когда провел в медицине первое РКИ. Более важен другой факт: внедрение РКИ явилось первым шагом превращения клинической медицины из искусства в науку и создало отдельную науку, получившую хорошо известное сейчас название «Доказательная медицина».

Описание основных принципов проведения РКИ также не является целью данной статьи, отметим лишь главную их особенность: проведение рандомизации позволяет получить две (или больше) одинаковых по основным клиническим характеристикам группы больных, отличающихся только по факту приема изучаемого препарата. Современная доказательная медицина рассматривает РКИ как самую высокую степень доказательства [3, 4]. Уже говорилось о том, что РКИ могут опровергнуть многие, считающиеся очевидными, принципы лечения. Свежим примером такого РКИ является только что закончившееся исследование NORSTENT, в котором не удалось продемонстрировать никаких преимуществ стентов с лекарственным покрытием по

сравнению с обычными стентами в отношении влияния на долгосрочный прогноз ишемической болезни сердца [5], хотя до этого преимущества современных стентов считались неоспоримыми.

Отмеченные выше характерные черты РКИ привели к тому, что в настоящее время при внедрении в клиническую практику новых лекарственных препаратов, принятии решения об их клинической регистрации и правил назначения, в первую очередь за основу берутся результаты РКИ, выполненных с этими препаратами.

В современных клинических рекомендациях в течение многих лет используется так называемая рейтинговая система, позволяющая каждому клиническому решению присвоить класс рекомендаций с определенным уровнем доказанности (доказательности). РКИ в этой системе занимают самые высокие уровни – А или В в зависимости от количества проведенных РКИ и убедительности полученных в них данных. С другой стороны, наблюдательным исследованиям и, в первую очередь, регистрам отведена более скромная роль. Следует отметить, что регистры в этой рейтинговой системе появились не сразу, а полученные в них результаты отнесены к низкому уровню доказательности – уровню С. В отличие от европейской и отечественной рейтинговой системы несколько лет назад при создании рекомендаций ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) стала использоваться более высокая степень детализации системы доказательности, при этом статус регистров, качественно выполненных и проанализированных с использованием современных статистических методов и подходов, повысился до уровня В (B-NR, NR – nonrandomized, нерандомизированные исследования).

Безусловно, РКИ не лишены определенных недостатков или ограничений, главным из которых считают высокую селективность больных, отбираемых для участия в них. Кроме того, РКИ имеют отно-

сительно небольшой срок наблюдения, которые многие считают недостаточным для полного выявления как положительных, так и отрицательных свойств препарата. Следует сразу же оговориться, что большинство приведенных далее в статье ограничений РКИ свойственны не столько РКИ как таковым, сколько отдельным РКИ и в значительной степени зависят от поставленной в РКИ цели, его протокола, критериев включения больных и методов оценки основных и побочных эффектов изучаемых лекарственных препаратов. В силу наличия таких ограничений в последнее время сформировалась тенденция противопоставления РКИ тем или иным видам наблюдательных исследований, лишенных, как считают некоторые авторы, ряда недостатков РКИ.

Как уже отмечалось, главным ограничением РКИ является селективность включаемых в них больных. Некоторые авторы утверждают, что такая строгость отбора больных в РКИ приводит к тому, что в них включаются «рафинированные» больные, с которыми врач редко сталкивается в реальной практике. Следует оговориться, что этот недостаток носит относительный характер. Безусловно, расширение критериев исключения из РКИ делает его результаты более предсказуемыми и лучше интерпретируемыми, и этот прием, к сожалению, все чаще используется в последнее время. Однако многие крупные РКИ (например, исследование ISIS-4, в которое были включены более 58 000 больных с подозрением на острый инфаркт миокарда [6]) имели немного критериев исключения и, следовательно, их результаты применимы к намного более широкой популяции больных, чем результаты тех РКИ, где критерии исключения многочисленны. Главное, следует помнить один из основных принципов доказательной медицины: результаты конкретного РКИ применимы только к таким же больным, которые участвовали в нем [4]. Перенесение результатов РКИ на более широкую популяцию

больных (т.е. на больных, которые не включались в данное РКИ) является большой ошибкой.

Другой недостаток РКИ – ограниченные сроки наблюдения. Действительно, длительность некоторых РКИ невысока. Так, например, в исследовании MERIT-HE, в котором изучали эффект бета-адреноблокаторов на исходы тяжелой сердечной недостаточности, срок наблюдения за больными составил 1 год [7]. Такой подход нередко объясняется желанием быстро получить результат в отношении конкретного лекарственного препарата. Однако есть РКИ, где срок наблюдения за больными значительно дольше. В качестве примера можно привести исследование ATLAS, в которое включались примерно такие же больные, как и в исследование MERIT-HE, но срок наблюдения за которыми составлял уже 39–58 мес. [8].

Считается также, что РКИ не позволяют в полной мере выявить побочные действия лекарства, а некоторые побочные действия могут быть выявлены только при постмаркетинговом изучении препарата. Однако это мнение является ошибочным [9]. В качестве примера нередко приводят такой препарат, как церивастатин (из группы статинов). Безопасность церивастатина при РКИ не отличалась от безопасности других препаратов этой группы, но при широком клиническом применении было отмечено, что при приеме церивастатина значительно чаще, чем при приеме других статинов возникало такое потенциально смертельное осложнение как рабдомиолиз. Однако доказательная база этого препарата была крайне невелика, как оказалось, с ним было проведено всего 2 РКИ, в которые были включены лишь около 1000 больных, а сроки наблюдения были совсем небольшими.

Следует отметить, что далеко не все РКИ ставят задачу идентифицировать все побочные действия лекарства (хотя все побочные действия в РКИ строго фиксируются в соответствии с правилами GCP). Есть и противоположные примеры, когда в РКИ наряду с первичной

конечной точкой эффективности включаются и так называемые конечные точки безопасности. Примерами могут служить крупные РКИ, которые проводились с новыми оральными антикоагулянтами [10–12].

Большинство специалистов по доказательной медицине считают, что специфические для лекарства нежелательные явления (НЯ) могут быть выявлены исключительно в РКИ при условии, что протоколы таких исследований ставят такую задачу [9, 13]. Это объясняется тем, что только в РКИ можно с высокой долей определенности судить о связи выявленного НЯ с принимаемым препаратом. В качестве примера можно привести те же исследования с новыми оральными антикоагулянтами.

Нельзя не упомянуть и о еще одном важном факторе, который необходимо учитывать, оценивая результаты РКИ и их практическую значимость: разные РКИ имеют очень разное качество. Это касается правильности выбора числа включенных больных, определения первичных и вторичных конечных точек, общего протокола исследования, выбора препарата сравнения и пр. Поэтому доказательная ценность разных РКИ может очень сильно отличаться, нередко явные методические погрешности конкретного РКИ приводят к тому, что выводы, сделанные исследователями, становятся малоубедительными [4].

В табл. 1 приведены основные отличия РКИ и наблюдательных исследований в плане возможности оценки эффективности лекарственного препарата.

Всегда ли необходимы рандомизированные контролируемые исследования для доказательства эффективности препарата?

Несмотря на очевидность того, что РКИ являются «золотым стандартом» доказательной медицины, далеко не всегда для доказательства эффекта препарата требуется их проведение [14]. В первую очередь это касается препаратов, ис-

Таблица 1. Сравнение РКИ и наблюдательных исследований для оценки эффекта лекарственных препаратов

Параметр	Рандомизированные клинические исследования	Наблюдательные исследования
Строгость протокола	Вид экспериментального исследования. Рандомизация, как правило, позволяет свести к минимуму влияние вмешивающихся факторов (confounding factors) и вычленить эффект вмешательства (препарата)	Высокое влияние вмешивающихся факторов далеко не всегда позволяет вычленить эффект препарата (даже после использования «псевдорандомизации»)
Представительность выборки	Включаемые больные не всегда типичны для обычной клинической практики, однако это зависит от строгости критериев включения/исключения	Выборка, как правило, значительно более представительна, однако это зависит от выбора когорты больных. Использование регистров повышает представительность выборки
Контроль приверженности лечению	Высокий. Возможно использование прямых методов	Невысокий, если не используются дополнительные методы (анкетирование)
Оценка результатов длительного лечения	Ограничена сроками проведения РКИ, как правило, длительность лечения меньше, чем в наблюдательных исследованиях	Длительность наблюдения в принципе ничем не ограничена. Необходим контроль за выбыванием больных (не всегда легко осуществить)
Оценка побочных действий	Намного более точна из-за более тщательного наблюдения за больными и возможности установить связь с изучаемым препаратом. Не всегда позволяют выявить редкие побочные действия и побочные действия, проявляющиеся при длительном лечении	Иногда позволяют выявить побочные действия, не проявившиеся в РКИ (из-за более длительного срока наблюдения и более широкого представленных больных с коморбидной патологией)
Оценка лекарственных взаимодействий	Не всегда возможна из-за строгих критериев сопутствующей терапии	Предоставляют широкую возможность изучения, однако не всегда легко установить причинно-следственные отношения
Сложность проведения	Высокая стоимость проведения. Требуют длительной подготовки.	Относительно недорого. Позволяют быстро получить результат.
Оценка действия препарата в различных подгруппах	Возможна, если планируется заранее	Возможна, но результаты могут быть невалидными из-за влияния вмешивающихся факторов

пользующихся для лечения широко распространенных болезней, обладающих быстрым и отчетливым действием. Современной медицине известен целый ряд препаратов, с которыми никогда не проводились РКИ, но эффективность которых ни у кого не вызывает сомнения (относятся к классу рекомендаций I) [13]. Одним из примеров является антибиотик пенициллин, применение которого в начале 40-х гг. позволило снизить крайне высокую летальность при долевой пневмонии более чем в 2 раза. В области кардиологии такие примеры практически отсутствуют, одним из немногих примеров в этой области является метод дефибрилляции, для доказательства эффективности которого никогда не ставился вопрос о необходимости проведения РКИ. Препараты же, используемые для профилактики (как первичной, так и вторичной) сердечно-сосудистых заболеваний, требуют длительного применения,

их эффект не столь очевиден и далеко не всегда однозначен у всех больных. Доказать их эффективность можно, лишь сравнивая вероятности неблагоприятных событий в основной и контрольной группах, для чего проведение РКИ является необходимым. В качестве примера можно привести изучение оральных антикоагулянтов в профилактике мозгового инсульта у больных с фибрилляцией предсердий.

Допустимы ситуации, когда проведение РКИ в принципе невозможно по самым разнообразным причинам (табл. 2), в таких случаях не остается иного выхода, как обратиться к данным крупных регистров и пытаться оценить с их помощью реальную эффективность лекарства (в том числе и сравнительную). Примером такого подхода можно назвать попытку оценить современную роль бета-адреноблокаторов в лечении ИБС, особенно у пациентов, которые перенесли острый

инфаркт миокарда. Актуальность такого подхода диктуется тем, что основные исследования, выполненные с бета-адреноблокаторами, были проведены достаточно давно, когда не существовало ингибиторов АПФ, статинов, не использовался тромболизис и инвазивные методы реваскуляризации. Возникает естественный вопрос, влияют ли бета-адреноблокаторы в современных условиях на исходы болезни так же, как они влияли в РКИ, проведенных 30–40 лет тому назад. С научной точки зрения этот вопрос мог бы быть решен только с помощью проведения нового РКИ, однако это невозможно, в первую очередь по этическим соображениям.

Совершенствование методики проведения наблюдательных исследований

Современные наблюдательные исследования, в первую очередь,

регистры пытаются в полной мере использовать их положительные свойства, прежде всего, возможность включения огромного, соответствующего реальной клинической практике, практически ничем не ограниченного числа больных и практически столь же ничем не ограниченного срока их наблюдения. Ничто, ни другое, однако, не избавляет наблюдательные исследования от их главного недостатка – наличия так называемых смещающих факторов. В последнее время появился целый ряд методик (логистическая регрессия, шкала выравнивания предрасположенности к лечению, так называемая «propensity score matching» методика выделения больных, имеющих одинаковые показания к назначению того или иного препарата). Это позволяет внутри когорт больных, включенных в наблюдательные исследования, формировать группы, не различающиеся по базовым показателям, но отличающиеся по тому, был или не был назначен интересующий исследователей лекарственный препарат [15]. Применение таких методов позволяет выполнить так называемую «псевдорандомизацию» и как бы имитировать РКИ. Это даже привело некоторых исследователей к

выводу, что такого рода наблюдательные исследования смогут заменить РКИ, или, во всяком случае, уменьшить их роль в доказательной медицине.

Однако помимо определенного технического несовершенства [15] все эти методики обладают одним и весьма существенным ограничением: никогда нет уверенности в том, что они смогли учесть все влияющие на исходы болезни факторы, и, соответственно, это не позволяет делать выводы, что достигнутый результат получен вследствие действия интересующего лекарственного препарата [16].

Можно ли вопросы, не решенные в рандомизированных контролируемых исследованиях, решить в наблюдательных исследованиях?

Хорошим примером такой постановки вопроса в современной кардиологии является спор о том, какой из трех новых пероральных антикоагулянтов, появившихся в последнее время – дабигатран, ривароксабан или апиксабан (в последнее время к ним добавился четвертый препарат – эдоксабан) более

эффективен и более безопасен. Каждый из этих препаратов был изучен в крупном РКИ в сравнении со стандартным антикоагулянтом варфарином. Каждый из этих препаратов доказал положительное влияние на вероятность возникновения первичной конечной точки, которая во всех этих РКИ была практически одинакова [10–12]. Однако прямых сравнений между новыми пероральными антикоагулянтами в РКИ не проводилось (такие исследования вряд ли будут когда-либо проведены по чисто этическим соображениям). Поэтому ответить на вопрос, какой из 3 новых оральных антикоагулянтов более эффективен и безопасен с позиций доказательной медицины в принципе невозможно.

Предпринимаются попытки сделать это с помощью наблюдательных исследований, в основном, крупных регистров. Например, в одном из таких исследований [17] утверждается, что дабигатран и апиксабан в наибольшей степени по сравнению с варфарином уменьшают риск смерти и развития кровотечений. С нашей точки зрения такие попытки заведомо обречены на неудачу из-за невозможности полностью учесть все так назы-

Таблица 2. Ситуации, когда проведение наблюдательного исследования для оценки действия препарата является возможным/необходимым в отсутствие результатов РКИ

Ситуация	Пример	Комментарий
Когда вновь созданный препарат клинически востребован и обладает выраженным, отчетливым и быстрым эффектом	Применение пенициллина для лечения долевой пневмонии. Позволило снизить летальность в 2 и более раза	Проведение в последующем РКИ представлялось нецелесообразным и неэтичным. Были необходимы наблюдательные исследования для оценки безопасности препарата
Когда РКИ провести в принципе невозможно	Применение сердечно-сосудистых препаратов у беременных	Потребность в информации об эффективности и безопасности очень высока. Необходимо оценить эффективность и безопасность в рамках наблюдательных исследований (регистров)
Когда результаты ранее проведенных РКИ устарели	Применение бета-адреноблокаторов у больных, перенесших инфаркт миокарда	Базовая терапия инфаркта миокарда за 30 лет значительно изменилась (тромболизис, ингибиторы АПФ, ангиопластика). Проведение новых РКИ с бета-адреноблокаторами неэтично. Выход: оценка действия бета-адреноблокаторов в современных условиях в рамках регистров
Когда возникает гипотеза о новых показаниях к применению уже зарегистрированного препарата и широко применяющегося препарата	Применение урсодезоксихолевой кислоты для усиления действия статинов	В исследовании РАКУРС проведена оценка с помощью метода propensity score. Результат требует подтверждения с помощью РКИ

ваемые вмешивающиеся факторы (табл. 1). Говоря более простым языком, можно сказать, что в реальной клинической практике каждый врач имеет свои предпочтения в выборе каждого из этих препаратов (наиболее трудно учитываемый фактор), режим их назначения согласно официальным инструкциям различается (частота приема, учет степени нарушения функции почек). Поэтому в наблюдательном исследовании крайне сложно получить полностью сопоставимые группы больных (даже с использованием специальных статистических подходов), различающиеся только по тому, какой из новых оральных антикоагулянтов был назначен. Соответственно, сравнение этих препаратов по влиянию на отдаленные исходы болезни в наблюдательном исследовании никогда не будет полностью корректным. Кстати, авторы подобных исследований, как правило, четко фиксируют эти факты, признавая ограничения таких анализов [17].

Какова роль наблюдательных исследований в настоящее время?

Прежде всего, необходимо ответить на вопрос, все ли наблюдательные исследования отвечают определенным стандартам качества (он существует и для них) [16, 18]. В первую очередь имеется в виду представительность включаемой в такие исследования выборки. В наибольшей степени представительность выборки могут обеспечить современные регистры, к проведению которых также предъявляются определенные требования, но их описание выходит за рамки данной публикации. Отметим лишь, что в последнее время появилась тенденция называть регистрами базы данных, все шире появляющиеся в самых различных областях медицины. В связи с этим следует подчеркнуть, что регистр и база данных – это не одно и то же. Под регистром понимают «организованную систему, которая использует наблюдательные методы исследования для сбора единообразных данных (клиниче-

ских и др.) и которая служит предопределенной научной, клинической, или организационно-методической цели» [19]. Поэтому, планируя, например, более детально изучить какой-либо препарат в рамках регистра, заранее планируют (в рамках реальной клинической практики) обеспечение контроля за его клиническим эффектом, безопасностью, приверженностью к его приему (для этого возможно использовать специальные анкеты). Базы данных такой возможности не дают, приверженность к терапии в них обычно оценивается по выписанным рецептам, такой подход может создать картину приверженности, очень далекую от реальной.

Основные задачи современных регистров как наиболее совершенной формы наблюдательных исследований видятся в следующем. Во-первых, это получение так называемого «портрета» типичного больного с тем или иным заболеванием (или их сочетанием), т.е. основных характеристик больного, включая демографические, социально-экономические и клинические. Характеристики больных в разных странах и разных регионах одной и той же страны могут существенно отличаться. Сопоставляя «портрет» больного, полученный в том или ином регистре, с «портретом» больного, участвовавшего в конкретном РКИ, мы можем сделать заключение, насколько реальные больные соответствуют больным, участвовавшим в том или ином РКИ и, соответственно, сделать вывод о том, насколько результаты РКИ применимы к больным, включенным в регистр. Так, например, проанализировав доступные российские регистры, включавшие больных с фибрилляцией предсердий, был сделан вывод о том, что в среднем российские больные с фибрилляцией предсердий отличаются более тяжелым течением заболевания, чем пациенты, включенные в исследования по сравнению новых пероральных антикоагулянтов и варфарина [20]. Наиболее близкими по характеристикам к российским больным оказались больные, включенные в

исследование ROCKET-AF, где сравнивали варфарин с ривароксабаном.

Во-вторых, регистры дают неоценимую информацию, касающуюся приверженности к терапии. Это касается как приверженности врачей к соблюдению современных КР, так и приверженности больных к назначенному врачами лечению.

В-третьих, регистры позволяют отслеживать исходы заболевания, причем в течение неограниченно долгого времени. Естественно, существует возможность оценки влияния различных факторов на исходы болезни, в том числе и лекарственных препаратов, о чем говорилось выше. Однако при таком анализе возникает ряд проблем методического характера (зачастую непреодолимых), особенно когда делаются попытки оценить не роль какого-либо одного препарата, а сравнить несколько препаратов между собой.

Как уже обсуждалось ранее, в некоторых ситуациях проведение РКИ является невозможным, в таких случаях для оценки эффективности препарата приходится прибегать к регистрам. Хорошим примером такого анализа является попытка оценки роли бета-адреноблокаторов для лечения ИБС в современных условиях [21]. Bangalore S. с соавт. в рамках регистра REACH провели псевдорандомизацию, смоделировали рандомизированное исследование и пришли к выводу, что роль бета-адреноблокаторов в современных условиях действительно стала менее значимой. Отметим, однако, что авторы современных клинических рекомендаций никак не отреагировали на результаты этого (и нескольких подобных ему) анализов, не сочтя их достаточно убедительными для пересмотра роли бета-адреноблокаторов при различных формах ИБС.

В-четвертых, регистры предоставляют возможность проведения так называемых фармакоэкономических исследований. Наряду с электронной документацией регистры становятся одним из важнейших источников информации для выполнения клиничко-экономических исследований, позволяющих не только оценить эффективность и безопас-

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.

* регистрировались 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 кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например ритонавиром). Совместное назначение Ксарелто® и рифампицина, являющегося сильным индуктором CYP 3A4 и Р-гликопротеина, приводило к снижению средней АUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение Ксарелто с другими сильными индукторами CYP 3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или зверобоем продырявленным) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме. Сильные индукторы CYP3A4 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 легочная артериальная гипертензия, 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 уровнем 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 Лейверкузен, Германия

PK-ЛС-5№019005, 07.06.2012 – 07.06.2017 г.

PK-ЛС-5№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.2016-08-12-0408

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

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

ность тех или иных вмешательств, но также рассчитать затраты при их применении. Очевидно, что проведение подобных расчетов позволяет выработать рациональную тактику ведения больных с учетом экономических аспектов проводимого обследования и лечения.

Заключение

Подводя итог, отметим, что современные РКИ являются основой

современной доказательной медицины, на сегодняшний день им нет альтернативы [22] в плане оценки действия препарата. Отсутствие РКИ по какому-либо вопросу и подмена их данными наблюдательных исследований резко снижает степень доказанности того или иного факта, что отражается в клинических рекомендациях в виде более низкого уровня доказательств и класса рекомендаций.

Наблюдательные же исследования, при условии их проведения в соответствии с установленными правилами, играют огромную роль в оценке лекарства, однако эта роль принципиально отличается от роли РКИ.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов. ■

Список литературы

1. Lang G.F. Diseases of the circulatory system. Moscow: Medgiz; 1957. (In Russian) [Ланг Г.Ф. Болезни системы кровообращения. – М.: Медгиз; 1957].
2. Eoht D.S., Liebeson P.R., Mitchell L.B., et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991; 324: 781–8. doi: 10.1056/NEJM199103213241201.
3. Harris M., Taylor G., Jackson D. Clinical evidence made easy, Hockley, Essex: Scion Publishing Ltd; 2014.
4. Wang D., Bakhai A., eds. Clinical trials. A practical guide to design, analysis and reporting. London: Remedica Publishing; 2006.
5. Bonaa K.H., Mannsverk J., Wiseth R., et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa1607991.
6. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet.* – 1995; 345: 669–85.
7. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999; 353: 2001–07. doi: 10.1016/S0140-6736(99)04440-2.
8. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W., et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation.* – 1999; 100: 2312–8, doi: 10.1161/01.CIR.100.23.2312.
9. Walker A.M., Stampfer M.J. Observational studies of drug safety. *Lancet.* – 1996; 348: 489. doi: 10.1016/S0140-6736(05)64664-8.
10. Connolly S.J., Ezekowitz S.J., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* – 2009; 361: 1139–51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
11. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* – 2011; 365: 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
12. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* – 2011; 365: 981–92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
13. Rawlins M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Lancet.* – 2008; 372: 2152–61. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61930-3.
14. Glasziou P., Chalmers I., Rawlins M., McCulloch P. When are randomized trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ.* – 2007; 334: 349–51. doi: 10.1136/bmj.39070.527986.68.
15. Glynn R.J., Schneeweiss S., Sturmer T. Indications for propensity scores and review of their use in pharmacoepidemiology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* – 2006; 98: 253–9. doi: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_293.x.
16. Normand S.L.T., Sykora K., Li P., et al. Aderson G.M. Readers guide to critical appraisal of cohort studies: 3. Analytical strategies to reduce confounding. *BMJ.* – 2005; 330: 1021–3. doi: 10.1136/bmj.330.7498.1021.
17. Larsen T.B., Skjoth F., Nielsen P.B., et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonists oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted cohort study. *BMJ.* – 2016; 353:i3189. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015710.
18. MacMahon M., Collins R. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity II: observational studies. *Lancet.* – 2001; 357: 45–62. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04017-4.
19. Gliklich R.E., Dreyer N.A., eds. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. 2nd ed. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010.
20. Martsevich S.Y., Navasardyan A.R., Zakharova N.A., Lukyanov M.M. New oral anticoagulants: whether the results of the international well-controlled studies with these drugs carry on Russian patients? *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2015; 14 (5): 48–52. (IN Russian) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2015; 14 (5): 48–52].
21. Bangalore S., Steg P.G., Deedwania P., et al. β -Blocker Use and Clinical Outcomes in Stable Outpatients With and Without Coronary Artery Disease. *JAMA.* – 2012; 308: 1340–9. doi: 10.1001/jama.2012.12559.
22. Collins R., MacMahon M. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity I: clinical trials. *Lancet.* 2001; 357: 373–80. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03651-5.

Влияние мельдония (Вазопро) на безболевою ишемию миокарда у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца



Л.И. Кардашевская, Е.С. Михайличенко
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

У пациентов со стабильным течением хронической ИБС при холтеровском мониторинге ЭКГ часто наблюдают бессимптомные изменения сегмента ST и инверсию зубца T. Целесообразность выделения данной формы определяется необходимостью ее своевременной диагностики в связи с высокой вероятностью возникновения осложнений: внезапной смерти, сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома.

Тактика ведения больных, основанная на устранении ишемии (болевой или безболевой), может в большей степени, чем классическая антиангинальная терапия, улучшать долгосрочный прогноз. Целесообразность и эффективность применения средств метаболической терапии при ИБС – одна из наиболее дискуссионных проблем в научной среде и практическом здравоохранении. В данном открытом проспективном исследовании курсовой прием препарата Вазопро в дозе 1000 мг в/в в течение 2 нед. у 63 пациентов с хронической ИБС (средний возраст $53,2 \pm 4,6$ года) на фоне стандартной базовой терапии позволил уменьшить количество и суммарную длительность эпизодов безболевой ишемии миокарда (ББИМ) по данным холтеровского мониторинга ЭКГ на 24 и 33% соответственно ($p < 0,05$), улучшить показатели толерантности к физической нагрузке и добиться достоверного клинического улучшения течения ИБС. Препарат Вазопро может быть рекомендован в качестве дополнительной терапии пациентам с хронической ИБС, стабильной стенокардией разных ФК, в том числе с ББИМ, получающих стандартное лечение препаратами первого ряда, для достижения более выраженного антиишемического, кардио- и ангиопротекторного эффекта.

Ключевые слова: безболевая ишемия миокарда, метаболическая терапия, мельдоний, холтеровское мониторирование ЭКГ.

L.I. Kardashevskaya, Y.S. Mikhailichenko

Meldony's (Vazopro) influence on silent myocardial ischemia in patients with chronic coronary artery disease

Asymptomatic segment ST changes and T-wave inversion are often revealed by Holter monitoring ECG in patients with stable coronary artery disease (CAD). Expediency of allocation of silent (asymptomatic) myocardial ischemia (SMI) in separate form of CAD is defined by need of its timely diagnostics in connection with high probability of emergence of complications: sudden death, heart failure, acute coronary syndrome.

Appropriateness and efficiency of metabolic therapy application in CAD treatment is one of the most disputable questions in the scientific sphere and in practical health care. In this open prospective research application of preparation Vazopro in a dose of 1 g/days within 2 weeks against the background of standard basic therapy in patients suffered from chronic CAD allowed to authentically reduce quantity and total duration of SMI episodes according to Holter monitoring ECG by 24% and 33% accordingly ($p < 0,05$), to improve exercise tolerance indexes and to achieve clinical improvement of CAD. Taking into account that therapeutic approach based on «escape» of ischemia can more improve the long-term prognosis than classical antianginal therapy, Vazopro can be recommended as additional therapy for patients with chronic CAD, including stable stenocardia and SMI, taking standard treatment by preparations of the first row for achievement more expressed antiischemic, cardio- and vasoprotective effect.

Keywords: asymptomatic myocardial ischemia, MELDONY'S (Vazopro), Holter monitoring ECG.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), играют основную роль в общей высокой смертности в Украине.

Наряду с болевыми формами ишемии встречаются и безболевые формы (в среднем у 2/3 больных со стенокардией напряжения и у 1/3 больных с постинфарктным кардиосклерозом).

Безболевая («немая») ишемия миокарда (ББИМ) – клиническая форма ИБС, при которой преходящее нарушение кровоснабжения миокарда не сопровождается приступом стенокардии или ее эквивалентами и выявляется только с помощью инструментальных методов исследования [12, 13, 15, 17]. Данные о роли ББИМ и влиянии ее на прогноз пациентов с ИБС довольно противоречивы. Согласно одним из них [17–19] ББИМ является прогностически неблагоприятным фактором у больных со всеми клиническими формами ИБС. Практически у трети больных с эпизодами ББИМ в дальнейшем развиваются стенокардия, инфаркт миокарда или наступает внезапная смерть. Наличие ББИМ повышает риск внезапной смерти в 5–6 раз, аритмий – в 2 раза, развития сердечной недостаточности – в 1,5 раза [7, 10, 11, 17]. У больных с поражением трех основных венечных артерий и с ББИМ I типа, выявленной во время пробы с физической нагрузкой, риск внезапной смерти повышен в 3 раза по сравнению с риском смерти у больных с приступами стенокардии при таком же поражении коронарного русла [15]. При этом остаются неясными причины возникновения безболевой ишемии, сохраняются трудности ее диагностики, обусловленные отсутствием клинических симптомов.

В настоящее время не подлежит сомнению необходимость лечения больных с ББИМ, так как это предотвращает прогрессирование различных форм ИБС, улучшает качество жизни пациентов [6, 10]. Терапия при ББИМ осуществляется по тем же принципам, что и терапия других клинических форм

ИБС. При лечении ИБС следует воздействовать на все эпизоды ишемии миокарда – болевые и безболевые, т.е. стремиться к сокращению так называемого общего ишемического бремени – total ischemic burden. Кроме того, в клинической практике терапию больных только с ББИМ осуществить сложнее, поскольку нельзя применить основной критерий эффективности лечения ИБС – уменьшение приступов стенокардии. Именно по этой причине существенно повышается роль дополнительных методов диагностики (нагрузочных тестов, холтеровского мониторирования ЭКГ) в осуществлении контроля за эффективностью лечения [11].

Особенностью ведения больных с ССЗ является широкое назначение препаратов метаболического действия. Вопрос о целесообразности и эффективности применения средств метаболической терапии в лечении ИБС является одним из наиболее дискуссионных в научной среде и практическом здравоохранении.

В настоящее время используют этиметилгидроксипиридина сукцинат, имеющий мембранопротекторный и антигипоксический эффект; триметазидин, обладающий антиангинальным и вазопротекторным эффектом; мельдоний, обладающий антиангинальным и вазопротекторным действием [5, 8], а также способностью улучшать когнитивные функции [4]. Метаболическая терапия может применяться в составе комплексной терапии ИБС и других ССЗ и занимает достаточно емкий удельный вес в пакете назначаемых препаратов. Что отличает метаболическую терапию? Самое главное, безопасность, обусловленная отсутствием влияния на гемодинамику и уникальность действия.

Цель нашего исследования – оценить антиишемические, ангио- и кардиопротекторные возможности препарата мельдоний (Вазопро, «Фармак») у больных со стабильным течением установленной ИБС и наличием ББИМ, получающих адекватную стандартную базовую терапию.

Материалы и методы исследования

Исследование открытое, проспективное. В него включены 63 пациента, 39 женщин (62%), 24 мужчины (38%), средний возраст которых составил 53,2±4,6 года.

Критерии включения: пациенты с ИБС, в т.ч. постинфарктным кардиосклерозом (30,2%), эпизодами безболевой ишемии миокарда по данным ЭКГ, получающие адекватную терапию – бета-блокаторы – 48 (76%), антагонисты кальция – 19 (30,2%), иАПФ – 47 (74,6%), сартаны – 5 (7,8%), ивабрадин – 7 (11,1%), аспирин – 61 (97%), клопидогрель – 12 (19%), статины – 63 (100%), омакор – 11 (17,5%), спиринолактон – 19 (30,2%). На фоне лечения исходно ЧСС в покое была менее 75 в 1 мин. и уровень АД ниже 135/85 мм рт.ст. Средний уровень систолического АД в исследуемой группе составил 128,7±5,4 мм рт.ст., диастолического АД – 78,1±4,3 мм рт.ст., средняя ЧСС в покое – 68,2±4,6 в 1 мин.

Критерии исключения: нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия ФК IV; ХСН ФК II–III по NYHA с ФВ≤45%; заболевания, при которых невозможно проведение нагрузочных тестов (деформирующий остеоартроз, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей и т.д.). Всем пациентам в качестве дополнительной метаболической терапии назначали Вазопро по схеме: в дозе 1000 мг в/в ежедневно в течение 14 дней.

До начала терапии Вазопро и через 1 мес. всем пациентам проводили холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ в условиях обычной двигательной активности с определением следующих параметров:

- количество ББИМ, их суммарная длительность;
- определение толерантности к физической нагрузке (ТФН) при выполнении модифицированных нагрузочных проб (лестничная проба);
- оценка вида и количества аритмий.

Клиническое исследование пациентов проводили перед началом

лечения и по окончании курсовой терапии. В начале и в конце курсовой терапии проводили эхоКГ с оценкой ФВ, а также определяли уровень СРБ в периферической крови.

Качество жизни до и после лечения оценивали с помощью Миннесотского многофазного личностного опросника (ММРІ). ХМ ЭКГ проводили в течение 24 ч. с использованием кардиомониторного комплекса «Кардиотехника» (ИНКАРТ-4000, Санкт-Петербург). Запись выполняли в модифицированных биполярных отведениях. Анализ мониторинговой записи проводили на системе Инкарт-4000. За ишемию миокарда принимали горизонтальную или косонисходящую депрессию сегмента ST на 1 мм и более на расстоянии 0,08 с от точки J продолжительностью более 1 мин.

Оценку значимости различий выполняли с использованием уточненного критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Все включенные пациенты успешно завершили исследование.

У пациентов с эпизодами ББИМ по данным ХМ ЭКГ, получающих стандартную терапию ИБС и достигших целевых значений ЧСС в покое и уровня АД $< 140/90$ мм рт.ст., дополнительное назначение препарата Вазопро привело к достоверному:

- уменьшению количества эпизодов и суммарной длительности ББИМ по данным ХМЭКГ на 24 и 33% соответственно ($p < 0,05$) (рис. 1);
- уменьшению ФК стенокардии у 19% пациентов, преимущественно в группе пациентов с безболевым ишемией миокарда, характерной для ФК II и со «средней» и «выше средней» ТФН (рис. 2, а, б);
- увеличению ТФН (рис. 3, а, б).

ФК ББИМ оценивали по аналогии с ФК стенокардии напряжения (Канадская классификация) на основании вычисления порога исполненной работы при выполнении лестничных проб. Произошло перераспределение пациентов с уменьшением ФК стенокардии, почти на 20% увеличилось число пациентов с ФК I, на 17% уменьшилось число больных с ББИМ в группе с ФК II, также достоверно уменьшилось число пациентов в группе с ФК III стенокардии. Соответственно произошло достоверное улучшение показателей ТФН за счет увеличения удельного веса пациентов

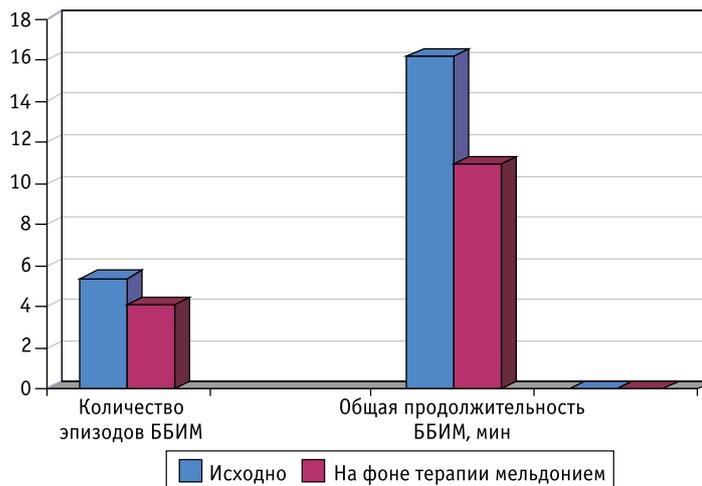


Рисунок 1. Количество и длительность эпизодов ББИМ до и после терапии мелдонием

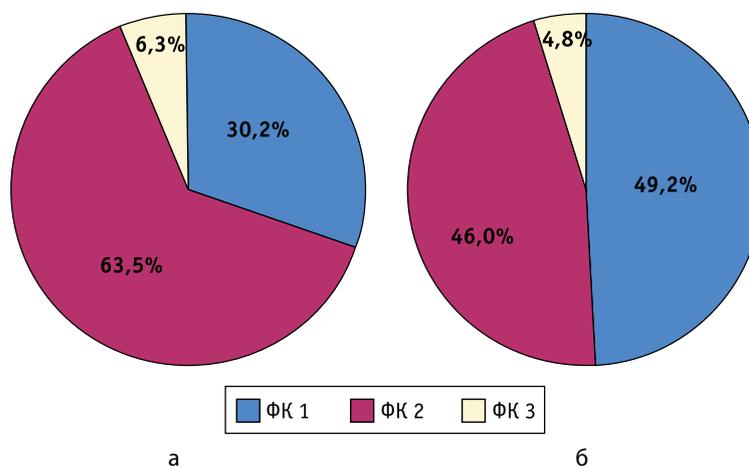


Рисунок 2. Распределение пациентов по ФК ББИМ до терапии мелдонием (а) и после (б)

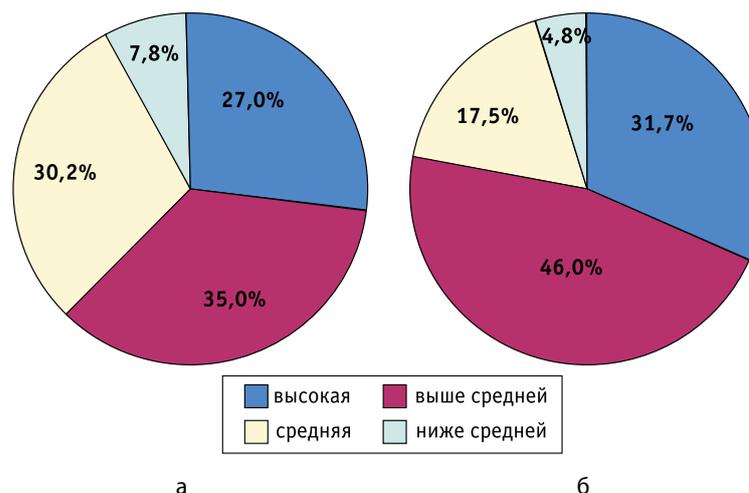


Рисунок 3. Распределение пациентов по ТФН до терапии мелдонием (а) и после (б)

с высокой и выше средней ТФН (см. рис. 3, а, б).

Показатели САД, ДАД и ЧСС в процессе лечения достоверно не изменились.

Полученные данные свидетельствуют о возможности влияния препарата Вазопро на уменьшение ФК стенокардии. Однако в исследуемой группе

пациентов не наблюдалось влияния препарата на желудочковую и наджелудочковую эктопическую активность миокарда: некоторое уменьшение желудочковой эктопической активности миокарда было недостоверным (см. таблицу и рис. 4). Более 44% пациентов отметили общее улучшение самочувствия и переносимости физических нагрузок на фоне терапии Вазопро.

Критерием антиишемической эффективности лечения ИБС (с наличием как безболевой, так и болевой ее формы) является не только увеличение толерантности к нагрузке, но и уменьшение общей длительности и выраженности ишемии миокарда.

Как показало исследование SWISSI I (Swiss Interventional Study on Silent Ischaemia type I), у лиц с ББИМ на фоне бессимптомной ИБС, выявленной тестами с физической нагрузкой (велозергометрией) и верифицированной по данным стресс-эхокардиографии, перфузионной скintiграфии миокарда либо радионуклидной вентрикулографии, проведение антиишемической терапии (в дополнение к коррекции факторов риска ИБС) позволяет значительно улучшить прогноз [3–5, 14]. Так, за 11,2±2,2 года наблюдения суммарная частота развития сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и острых коронарных синдромов, требовавших реваскуляризации и госпитализации, в группе антиишемической терапии составила 12%, в то время как в группе, где проводилась только коррекция факторов риска – 61%.

В исследовании The Heart and Soul Study [9] было показано, что тактика ведения больных, основанная на «избавлении» от ишемии, может в большей степени, чем классическая антиангинальная терапия, улучшать долгосрочный прогноз. Пациенты с установленной стабильной ИБС (24%) имеют индуцируемую физической нагрузкой ишемию миокарда, причем у более чем 80% из них – безболевую ишемию. Наличие ББИМ независимо от традиционных факторов риска

Таблица. Результаты ХМ ЭКГ до и после начала терапии мельдонием

Показатель	До начала терапии мельдонием	Через 1 мес. терапии мельдонием	p
Количество эпизодов ББИМ	5,4±2,3	4,1±2,1	0,03
Длительность эпизодов ББИМ, мин.	16,2±4,1	10,9±3,4	0,03
Функциональный класс (ФК) ББИМ*			
ББИМ ФК I	19 (30,2)	31 (49,2)	0,01
ФК ББИМ ФК II	40 (63,5)	29 (46,0)	0,01
ФК ББИМ ФК III	4 (6,3)	3 (4,8)	0,03
ББИМ ФК IV	0	0	
Толерантность к физическим нагрузкам			
Высокая	17 (27)	20 (31,7)	0,05
Выше средней	22 (35)	29 (46,0)	0,03
Средняя	19 (30,2)	11 (17,5)	0,03
Ниже средней	5 (7,8)	3 (4,8)	0,05
Класс ЖЭС** (классификация Ryan)			
ЖЭС 1	11 (17,5)	25 (39,7)	0,05
ЖЭС 2	33 (52,4)	31 (49,2)	0,86
ЖЭС 4a	5 (7,8)	3 (4,8)	0,06
ЖЭС 4b	4 (6,3)	4 (6,3)	0,78

Примечание: * – функциональный класс безболевой ишемии миокарда оценивали по аналогии с ФК стенокардии напряжения (Канадская классификация) на основании вычисления порога выполненной работы при выполнении лестничных проб; ** – желудочковая экстрасистолия.

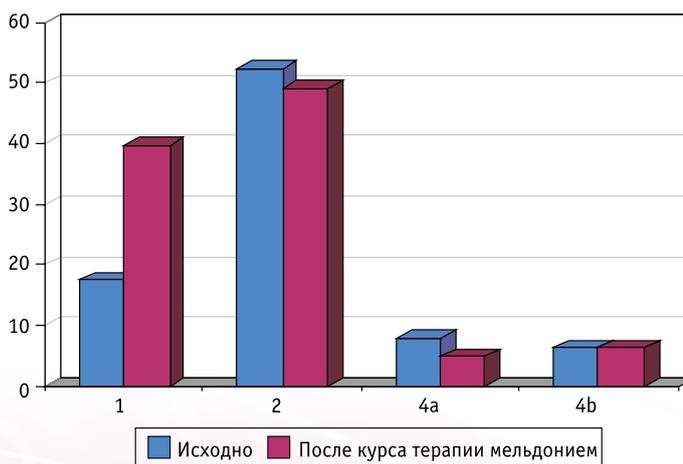


Рисунок 4. Желудочковая эктопическая активность (классификация Ryan) до и после терапии мельдонием

сопровождается более чем 2-кратным повышением риска инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистой причины. Ряд авторов высказывают предположение о том, что ББИМ может быть даже в определенной степени полезной,

поскольку ишемия является основным стимулом появления и развития коллатералей в миокарде, а это значит, что у больных с безболевой ишемией может происходить их более интенсивное развитие. Напротив, ряд исследователей (5–8)

Вазопро

**КАРДИОЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ АНТИИШЕМИЧЕСКИЙ ЦИТОПРОТЕКТОР
С СОСУДОРАСШИРЯЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ**



-  **Улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии**
-  **Улучшает сократительную способность миокарда**
-  **Уменьшает частоту приступов стенокардии**



Вазопро

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Мельдоний

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему. Прочие кардиотонические препараты. Мельдоний. Код АТХ С01ЕВ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Вазопро – структурный аналог γ -бутиробетаина – вещества, которое является предшественником карнитина. Препарат, угнетая активность γ -бутиробетаингидроксилазы, снижает биосинтез карнитина и транспорт жирных кислот с длинной цепью сквозь мембраны клеток, предотвращает накопление в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот – производных ацилкарнитина А, таким образом предупреждая их негативное действие.

В результате уменьшения концентрации карнитина усиленно синтезируется γ -бутиробетаин, которому присущи сосудорасширяющие свойства.

Препарат оказывает выраженное кардиопротекторное действие.

При сердечной недостаточности он улучшает сократительную способность миокарда.

Увеличивает толерантность к физическим нагрузкам.

При стабильной стенокардии II и III функционального класса повышает физическую трудоспособность больных.

Уменьшает частоту приступов стенокардии.

При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения Вазопро улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, влияя на перераспределение мозгового кровообращения в пользу ишемизированного участка.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ В СЛЕДУЮЩИХ СЛУЧАЯХ:

ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА И СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ:

- стабильная стенокардия напряжения,
- хроническая сердечная недостаточность,
- кардиомиопатия,
- функциональные нарушения деятельности сердца и сосудистой системы.

ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Вазопро раствор: вводят внутривенно. *Вазопро капсулы:* для приема внутрь. В связи с возможным возбуждающим эффектом препарат рекомендуется применять в первой половине дня.

Заболевания сердца и сосудистой системы, нарушения мозгового кровообращения

Доза составляет 500 мг - 1000 мг в сутки. Суточную дозу можно применять всю сразу или разделить на 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг.

Продолжительность курса лечения составляет 4-6 недель. Курс лечения можно повторить 2-3 раза в год.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Побочные эффекты классифицированы по системам органов и частоте возникновения MedDRA:

часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$),

редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$).

Побочные эффекты, которые наблюдались в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде.

Со стороны иммунной системы: часто – аллергические реакции.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто – диспепсия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из компонентов препарата;
- Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (недостаточное количество данных по безопасности);
- Повышенное внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепной опухоли);
- Беременность и период лактации;
- Детский и подростковый возраст до 18 лет;
- Органические поражения центральной нервной системы (ЦНС).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Препарат можно комбинировать с антиангинальными средствами, антикоагулянтами и антиагрегантами, антиаритмическими средствами, сердечными гликозидами, диуретиками, бронхолитиками и другими препаратами. Вазопро может потенцировать действие нитроглицерина, нифедипина, β -адреноблокаторов, антигипертензивных средств и периферических вазодилататоров.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

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

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

Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Амангельды, 59 "А" БЦ "Шартас", 9 этаж, тел. +7 (727) 267-64-63, факс: +7 (727) 267-63-73,

e-mail: a.liadobruk@gmail.com

Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

РК-ЛС-5№122000 от 21. 01. 2016 г. до 21. 01. 2021 г.

РК-ЛС-5№019797 от 09. 04. 2013 г. до 09. 04. 2018 г.

считает необходимым добиваться устранения безболевого ишемии, так как повторные ее эпизоды усиливают повреждение миокарда, увеличивают степень фиброза и гипертрофии миокарда в участках ишемии, что чревато возникновением центров эктопической активности (аритмогенных центров). В любом случае, польза лекарственного лечения, направленного на устранение эпизодов ББИМ, окончательно пока не доказана.

Следует подчеркнуть, что в МКБ-10 «безболевая ишемия миокарда» выделяется в отдельную форму ИБС и кодируется под рубрикой I25.6. Целесообразность выделения данной формы определяется необходимостью ее своевременной диагностики в связи с высокой вероятностью возникновения осложнений.

В лечении ББИМ I типа чаще всего применяются следующие группы препаратов [3]: β-адреноблокаторы, нитраты, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, миокардиальные цитопротекторы. Основными направлениями в лечении хронической ИБС, в частности стабильной стенокардии, в отечественных и международных рекомендациях является фармакотерапия, направленная на уменьшение симптомов и улучшение качества жизни и на улучшение отдаленного прогноза [2, 3, 5, 8].

На протяжении десятилетий идут дискуссии специалистов об эффективности и целесообразности применения средств метаболической терапии у больных с ишемией миокарда, так как традиционная терапия не вполне удовлетворяет как пациентов, так и кардиологов. Речь идет не о замене гемодинамического подхода метаболическим, а о взаимодополняющем сочетании двух концепций, в основе которых лежат разные механизмы действия препаратов [1–4, 16].

На сегодня перспективной признается оптимизация ис-

пользования кислорода клетками в условиях ишемии с помощью препаратов, действующих на внутриклеточный метаболизм и обладающих цитопротекторными свойствами, это позволяет улучшить сократительную способность миокарда в условиях недостаточности кровоснабжения наиболее физиологичным способом. Препараты, используемые с этой целью, получили название миокардиальных цитопротекторов (кардиопротекторов). Кардиопротекторы позволяют оптимизировать энергообмен миокарда в условиях ишемии, повышая его жизнеспособность. Основой механизма действия цитопротекторов является ингибирование β-окисления жирных кислот с компенсаторной активацией гликолиза (триметазидин), что активно используется при лечении хронических форм ИБС. Однако отсутствие инъекционной формы ограничивает его применение в острый период.

Сходным механизмом действия обладает другой препарат из группы цитопротекторов – мельдоний (аналог гамма-бутиробетаина), ингибирующий биосинтез карнитина – переносчика жирных кислот через митохондриальные мембраны, что способствует снижению транспорта жирных кислот в митохондрии и включению механизмов аэробного гликолиза [1–4]. Уникальность действия Вазопро заключается в том, что в результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетаин, влияющий на синтез оксида азота, который обладает вазодилатирующими свойствами и снижает агрегацию тромбоцитов, за счет чего улучшается микроциркуляция.

Выводы

Таким образом, ББИМ – достаточно распространенное состояние, патофизиологические механизмы возникновения которого до настоящего времени остаются неясными. Наличие

ББИМ считается прогностически неблагоприятным фактором, поэтому ранняя диагностика и устранение ее являются важными составляющими профилактики необратимого повреждения сердечной мышцы.

При лечении ИБС следует воздействовать на все эпизоды ишемии миокарда – болевые и безболевые: тактика ведения больных, основанная на «избавлении» от ишемии, может в большей степени, чем классическая антиангинальная терапия, улучшать долгосрочный прогноз.

В данном исследовании курс препарата Вазопро в течение 2 нед. позволил добиться достоверного клинического улучшения у всех исследуемых, что выразилось в достоверном уменьшении количества и общей длительности эпизодов ББИМ, повышении толерантности к физическим нагрузкам, улучшении сократимости миокарда. Наши результаты подтверждают его антиишемические и кардиопротекторные свойства. Хорошая переносимость Вазопро позволяет усиливать антиишемический эффект препаратов гемодинамического действия без возникновения побочных эффектов, что обеспечивает в комплексе улучшение качества жизни.

Препарат Вазопро может быть рекомендован в качестве дополнительной терапии пациентам с хронической ИБС, стабильной стенокардией разных ФК, в том числе с наличием ББИМ, получающих стандартное лечение препаратами первого ряда, для достижения более выраженного антиишемического, кардио- и ангиопротекторного эффекта.

Для получения доказательств положительного влияния метаболических средств на конечные точки, частоту сердечно-сосудистых событий, смертность и прогноз заболевания у пациентов с ИБС необходимо их дальнейшее изучение в рамках крупномасштабных рандомизированных исследований. ■

Список литературы

1. Акимов А.Г., Полумисков В.Ю. Перспективы применения миокардиальных цитопротекторов в кардиологической практике // Terra Medica. – 2005. – Vol. 4. – С. 24–31.
2. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардиол. журнал. – 2000. – Vol. 4. – С. 86–92.
3. Гуревич М.А. Безболевая ишемия миокарда: вопросы патогенеза и лечения // Consilium medicum. – 2007. – №11. – С. 13–17.
4. Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. Влияние Милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинико-электрофизиологическое исследование // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11, №1. – С. 2–6.
5. Кутишенко Н.Н., Дмитриева Н.А., Лукина Ю.В. и др. Влияние Милдроната на эффективность антиангинальной терапии больных стабильной стенокардией напряжения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2005. – №2. – С. 37–42.
6. Митьковская Н.П., Патеюк И.В., Шкробнева Э.И. Безболевая ишемия миокарда у женщин // Медицинский журнал. – 2007. – №4. – С. 45.
7. Патеюк И.В. Особенности безболевого ишемии миокарда и нарушений ритма при различных типах ремоделирования левого желудочка // Медицинский журнал. – 2007. – №4. – С. 48.
8. Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. и др. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца // РФК. – 2007. – №3. – С. 10–14.
9. Anil K. Gehi, MD; Sadia Ali, MD, MPH; Beeya Na, MPH; Nelson B. Schiller, MD; Mary A. Whooley, MD. Inducible Ischemia and the Risk of Recurrent Cardiovascular Events in Outpatients With Stable Coronary Heart Disease. The Heart and Soul Study // Arch Intern Med. – 2008. – Vol. 168 (13). – P. 1423–1428.
10. Arques S., Ambrosi P., Gelisse R. et al. Prevalence of angiographic coronary artery disease in patients hospitalized for acute diastolic heart failure without clinical and electrocardiographic evidence of myocardial ischemia on admission // Amer. J. Cardiology. – 2004. – Vol. 94. – №1. – P. 133–135.
11. Biagini E., Schinkel A.F., Bax J.J. et al. Longterm outcome in patients with silent versus symptomatic ischaemia during dobutamine stress echocardiography // Heart. – 2005. – Vol. 91 (6). – P. 737–742.
12. Cohn P.F., Fox K.M., Daly C. Silent Myocardial Ischemia // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1263–1277.
13. Conti C.R. Silent cardiac ischemia. // Current Opinion Cardiol. – 2002. – Vol. 17. – P. 537–542.
14. Erne P., Schoenenberger A.W., Zuber et al. Effects of anti-ischaemic drug therapy in silent myocardial ischaemia type I: the Swiss Interventional Study on Silent Ischaemia type I (SWISSI I): a randomized, controlled pilot study // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28 (17). – P. 2110–2117.
15. Ilić S., Ilić M.D., Petrović D. et. al. Silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with multiple coronary risk factors // Medicine and Biology. – 2004. – Vol. 11 (3). – P. 107–112.
16. Lee L., Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment // Eur Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 634–41.
17. Moriel M., Tzivoni D. Silent Myocardial Ischemia: An Update // IMAJ. – 2002. – Vol. 2. – P. 848–852.
18. Sejl S., Janand-Delenne B., Avierinos J.F. et al. Six-year follow-up of a cohort of 203 patients with diabetes after screening for silent myocardial ischaemia // Diabet Med. – 2006. – Vol. 23. – №11. – P. 1186–1191.
19. Zellweger M.J. Prognostic significance of silent coronary artery disease in Type 2 Diabetes // Herz. – 2006. – Vol. 31 (3). – P. 240–246.

Фармакоэкономическая целесообразность двойной антитромбоцитарной терапии с использованием ацетилсалициловой кислоты и тикагрелора при вторичной профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых эпизодов у пациентов с ИБС в условиях системы здравоохранения Республики Казахстан



А.Е. Гуляев¹, Б.А. Ермакбаева¹, С.К. Жаугашева²

¹ Назарбаев Университет, г. Астана

² Карагандинский Государственный Медицинский Университет, г. Караганда

Болезни системы кровообращения (БСК) являются основной причиной смерти в промышленно развитых странах и к 2020 г., как ожидается, станут основной причиной смерти и в большинстве развивающихся стран [1, 2].

БСК занимают лидирующее место в общей структуре заболеваемости в Казахстане и продолжают оставаться ведущей причиной смертности населения (26% от общей смертности), где наиболее частыми являются инсульты, инфаркты миокарда (ИМ), острые коронарные синдромы (ОКС), от которых ежегодно умирают около 35 тысяч человек. Рост первичной заболеваемости болезнями системы кровообращения составляет почти 15% (2010 год – 2086,7 на 100 тыс. населения, 2014 год – 2394,7) [3].

Несмотря на современные методы диагностики и лечения клиническая манифестация ишемической болезни сердца (ИБС), наиболее драматично проявляющаяся в виде острого коронарного синдрома (ОКС), продолжает ассоциироваться с высоким уровнем инвалидизации и смертности.

В связи с этим постоянно ведутся поиски новых, более эффективных терапевтических стратегий, направленных на повышение частоты и продолжительности ремиссий, профилактику осложнений, улучшение качества жизни и достижение оптимального комплаенса пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, для лиц с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST существует две основных стратегии лечения: инвазивная

(ангиография и последующая ангиопластика) и неинвазивная. При этом фармакотерапия рекомендована всем пациентам независимо от тяжести заболевания и риска развития осложнений [4].

В патогенезе развития ОКС ведущую роль играет активация тромбоцитов. Назначение двойной антитромбоцитарной терапии, включающей в себя ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов (в клинический протокол диагностики и лечения ИБС, стенокардии включен клопидогрел), признано обязательным у больных с ОКС как в случаях проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), так и при консервативной тактике лечения [5]. Вместе с тем у значительного числа больных, несмотря на регу-

лярный прием данной комбинации антитромбоцитарных препаратов, отмечается отсутствие ожидаемого эффекта по предотвращению риска развития тромботических осложнений. Изучение новых антитромбоцитарных препаратов, способных усилить традиционную терапию больных с ОКС и при этом являющихся достаточно безопасными в плане риска возможных кровотечений, остается приоритетным направлением современной кардиологии.

Как известно, процесс активации тромбоцитов и их последующей агрегации осуществляется под контролем различных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбоксан А₂ и аденозиндифосфат (АДФ). Как известно, АСК блокирует активацию тромбоцитов за счет

ингибирования циклооксигеназы и образования тромбосана А₂. Реализация эффектов АДФ происходит через P2Y₁₂-рецепторы, антагонисты которых являются в настоящее время второй по частоте применения группой антитромбоцитарных препаратов. К необратимым ингибиторам P2Y₁₂-рецепторов относятся тиенопириды (тиклопидин, клопидогрел и прасугрел), а к обратимым – тикагрелор и кангрелор [6].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями при остром коронарном синдроме (ОКС), как с подъемом сегмента ST от изоэлектрической линии, так и в его отсутствие, показано сочетанное применение двух антиагрегантов – ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела [7, 8, 9, 10].

АСК ингибирует циклооксигеназу-1, что в свою очередь приводит к необратимому подавлению синтеза тромбосана А₂ – индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции. Назначение АСК позволяет на 15% снизить частоту сердечно-сосудистой смерти и на 30% – частоту нефатальных сердечно-сосудистых событий [11]. Из препаратов группы ингибиторов рецепторов АДФ в настоящее время распространение в клинической практике получил клопидогрел. Эффективность применения клопидогрела зависит от скорости трансформации пролекарства в активный метаболит, с чем связана вариабельность подавления функции тромбоцитов [12, 13] от повышенного риска кровотечений [14, 15] при ускоренном метаболизме до повышенного риска развития тромбоза стента и инфаркта миокарда у больных с замедленным метаболизмом [16]. В последнее время появились сообщения об отсутствии или недостаточном ответе у пациентов на терапию клопидогрелом (non-responders). Так, в ретроспективном (post hoc) анализе оценки действия клопидогреля у 544 пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией подчеркивается важность оценки действия антитромбоцитарных средств как с высоким риском кровотечения у больных с повышенным ответом, так и с боль-

шей предрасположенностью к развитию сосудистых событий в случае низкого ответа. В данном исследовании акцентировалось внимание на проблеме выявления критериев устойчивости к клопидогрелю: низкий (hyporesponsiveness) или выраженный ответ (hyperresponsiveness) на терапию клопидогрелом определялись как изменение в агрегации тромбоцитов меньше или больше двух стандартных отклонений от среднего значения [17].

Применение прасугрела – другого тиенопиридинового пролекарства – по сравнению с приемом клопидогрела приводит к более стойкому и выраженному подавлению функции тромбоцитов, что обуславливает снижение риска развития ИМ и тромбоза стентов, но сопровождается увеличением риска развития тяжелых кровотечений у больных с ОКС, которым выполняются чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА) [18].

Применение тикагрелора – обратимого блокатора рецепторов аденозиндифосфата P2Y₁₂ с прямым механизмом действия – по сравнению с приемом клопидогрела и прасугрела приводит к более быстрому, выраженному и стойкому подавлению активности P2Y₁₂ [19], стабильному и выраженному антитромбоцитарному эффекту без повышения риска больших или фатальных кровотечений. У пациентов со стабильным течением ИБС после приема внутрь насыщающих доз тикагрелора (180 мг) и клопидогрела (600 мг) ингибирование агрегации тромбоцитов через 30 мин. составляет соответственно 41 и 8%, а через 2 ч. – 89 и 38% [20]. Важно, что тикагрелор не требует активации в печени, что минимизирует риск лекарственных взаимодействий и обеспечивает прогнозируемое ингибирование тромбоцитов независимо от генетического полиморфизма печеночных ферментов [21, 22].

Реализуется ли различие в механизмах антитромбоцитарного эффекта прямых и непрямых ингибиторов рецепторов АДФ в результатах профилактики сердечно-сосудистых исходов выяснялось в

крупномасштабном исследовании PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes), в котором сравнивалась эффективность и безопасность применения тикагрелора и клопидогрела у больных с ОКС.

В исследование PLATO были включены 18 624 больных с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ и началом симптомов заболевания давностью не более 24 ч. [23]. Исследование было двойным слепым рандомизированным проспективным и проводилось на базе 862 центров в 43 странах. Пациенты были рандомизированы к приему тикагрелора в нагрузочной дозе 180 мг с последующим переходом на поддерживающую (по 90 мг 2 раза/сут.) терапию или прием клопидогрела (300–600 мг – нагрузочная доза и 75 мг/сут. – поддерживающая). Все больные получали АСК в дозе 75–100 мг, за исключением лиц с известной непереносимостью препарата. Пациентам, ранее не получавшим АСК, был рекомендован прием нагрузочной дозы 325 мг (допускался прием доз от 160 до 500 мг). Доза АСК в 325 мг также была разрешена для ежедневного приема в течение 6 мес. после имплантации стента. В случаях необходимости проведения коронарного шунтирования (КШ) исследуемый препарат отменялся: клопидогрел за 5 дней, а тикагрелор – за 24–72 ч. до операции. Продолжительность наблюдения составила 6–12 мес.

Результаты исследования PLATO свидетельствуют, что на фоне терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом наблюдалось достоверное уменьшение общего количества событий, относимых к первичным конечным точкам (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) (относительный риск – ОР 0,84; 95% ДИ: 0,77–0,92; p<0,001). У получавших тикагрелор по сравнению с лечившимися клопидогрелом отмечалось достоверное снижение частоты развития инфаркта миокарда: с 6,9 до 5,8% (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,75–0,95; p=0,005), сердечно-сосудистой смерти – с 5,1 до 4% (ОР 0,79; 95% ДИ: 0,69–0,91; p=0,001). В то же время общее число перенесенных

инсультов было практически одинаковым в обеих подгруппах: 1,5 и 1,3% (ОР 1,17; 95% ДИ: 0,91–1,52; $p=0,22$). Геморрагический инсульт встречался несколько чаще на фоне приема тикагрелора, чем клопидогрела – 0,2% и 0,1% случаев соответственно ($p=0,1$). Однако общее их количество было незначительным и разница недостоверной. Частота комбинированной вторичной конечной точки (смерть от сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт, рецидивирующая ишемия миокарда, ТИА или другие варианты артериального тромбоза), а также смерти от всех причин была достоверно ниже в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом (10,2% против 12,3%; ОР 0,88; 95% ДИ: 0,88 to 0,5; $p<0,001$). Не было выявлено значимых различий между группами в частоте больших, а также фатальных и угрожающих жизни кровотечений.

При анализе фрагмента исследования, включившего 1261 пациента, подвергнутого процедуре КШ, в течение 7 дней после последнего приема исследуемого препарата не было выявлено достоверной разницы в снижении количества первичных конечных точек (10,6% в группе тикагрелора и 13,1% – клопидогрела; ОР 0,84; 95% ДИ: 0,6–1,16; $p=0,2862$). При этом среди принимавших тикагрелор наблюдалось достоверное уменьшение общей смертности на 51% (ОР 0,49; 95% ДИ: 0,32–0,77; $p=0,0018$) и сердечно-сосудистой смертности – на 48% (ОР 0,52; 95% ДИ: 0,32–0,85; $p=0,0092$) [9].

Таким образом, PLATO явилось первым крупномасштабным исследованием, в котором было продемонстрировано клиническое преимущество тикагрелора в отношении снижения частоты развития основных сосудистых событий у больных с ОКС без существенного повышения риска кровотечений.

С учетом результатов PLATO Европейское общество кардиологов [24] рекомендовало прием тикагрелора (в нагрузочной дозе 180 мг и 90 мг 2 раза/сут. – в поддерживающей) всем больным с ОКС, вне зависимости от планируемой стратегии лечения (инвазивной или

консервативной). Согласно оценке руководства «Тикагрелор для лечения острого коронарного синдрома» Национальной службой здравоохранения Великобритании NICE, тикагрелор в комбинации с низкими дозами аспирина рекомендован для приема в течение 12 месяцев в качестве варианта лечения у взрослых пациентов с ОКС [25]. Если пациенты в самом начале заболевания получали клопидогрел, то предлагается замена на тикагрелор. Прием клопидогрела у больных с ОКС возможен лишь в случаях отсутствия тикагрелора или невозможности его использования в конкретной ситуации. Продолжительность терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов у больных, перенесших ОКС, составляет не менее 12 мес. У пациентов, находящихся на терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов, в случаях планового оперативного вмешательства (включая КШ) тикагрелор и клопидогрел отменяются за 5 сут. [26].

Как видно, исследование PLATO инициировало переход антитромбоцитарной профилактики от использования препарата клопидогрел к использованию в качестве основного препарата тикагрелор. Данные NICE утверждают, что преимущества тикагрелора в отношении снижения смертности перевешивают риски, связанные с его применением, и тикагрелор является клинически эффективным методом лечения для пациентов с ОКС [25]. Однако, несмотря на убедительно доказанную клиническую эффективность и безопасность применения тикагрелора, в современных условиях требуется подтверждение фармакоэкономической целесообразности применения этого препарата в условиях Республики Казахстан, чему и посвящен данный анализ.

Цель исследования: Определить с точки зрения фармакоэкономики преимущественную схему антитромбоцитарной терапии, используемую при профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после перенесенного эпизода ОКС на основании сравнения соотношения между затратами и эффективностью двух вариантов:

- Вариант 1 – АСК 75–100 мг, Брилинта 90 мг 2 раза в день, до 1 года лечения;
- Вариант 2 – АСК 75–100 мг, Клопидогрел 75 мг 1 раз в день, до 1 года лечения.

Задачи исследования

Определить современные подходы к профилактическому использованию антитромбоцитарных препаратов после перенесенного ОКС.

Провести информационный поиск результатов рандомизированных клинических исследований об эффективности современных методов антитромбоцитарной терапии.

Провести фармакоэкономический анализ вариантов использования антитромбоцитарных лекарственных средств путем моделирования с использованием анализа «затраты – эффективность».

Гипотеза исследования

Использование тикагрелора в качестве основного антитромбоцитарного препарата для вторичной профилактики инфаркта миокарда в условиях системы здравоохранения Республики Казахстан комбинации тикагрелор+АСК является экономически более выгодным, чем применение комбинации клопидогрел+АСК за счет снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ИМ и сердечно-сосудистая смертность) и меньших затрат на оказание медицинской помощи.

Материалы и методы

В настоящем исследовании оценивались затраты на применение тикагрелора в сравнении с клопидогрелом (оба в комбинации с АСК). Клопидогрел был выбран как альтернатива для сравнения, поскольку его комбинированное применение с АСК долгое время считалось стандартом лечения пациентов с ОКС. В Республике Казахстан клопидогрел до настоящего времени входит в клинический протокол диагностики и лечения ИБС и стабильной стенокардии напряжения [27].

Для оценки сведений о клинической эффективности и безопасности тикагрелора был проведен поиск

в базах данных Кокрановской библиотеки (регистр систематических обзоров и регистр контролируемых клинических испытаний) и Medline с 2012 по 2016 гг. По содержанию в первую очередь отбирались работы, посвященные прямому сравнению тикагрелора с клопидогрелом в терапии пациентов, перенесших ОКС. Поиск не выявил никаких систематических обзоров, но найдено одно клиническое исследование высокого качества, содержащее прямое сравнение тикагрелора с клопидогрелом при лечении больных с острым коронарным синдромом [28].

Построение модели

Мы провели анализ эффективности затрат с точки зрения казахстанской системы здравоохранения. В качестве альтернативных стратегий были рассмотрены:

АСК плюс клопидогрел, что является стратегией, предусмотренной в текущем протоколе лечения Республики Казахстан, с начальной дозой 300 мг и поддерживающей 75 мг в день в течение года.

АСК плюс тикагрелор, что является стратегией, рекомендуемой Европейским обществом кардиологов с начальной дозой тикагрелора 180 мг и поддерживающей по 90 мг два раза в день в течение года.

На основании результатов прямого сравнительного исследования эффективности и безопасности тикагрелора в комбинации с АСК и клопидогрела в комбинации с АСК (PLATO) [29, 30] был проведен анализ затрат, связанных с применением данных препаратов. Клиническое исследование PLATO было масштабным (18 624 пациентов в 43 странах) исследованием, прямо сопоставляющим результаты применения тикагрелора клопидогреля в комбинации с аспирином. Результаты данного

исследования показали, что использование тикагрелора приводит к большему снижению сердечно-сосудистой смертности вследствие инфаркта миокарда или инсульта по сравнению с использованием клопидогрела (9,8% против 11,7% за 12 месяцев; снижение относительного риска 16% (RRR); 95% ДИ 0,77 до 0,92; $p < 0,001$). В исследовании PLATO также показано, что использование тикагрелора в течение 12 месяцев было связано с 13% снижением относительного риска (RRR) смерти от всех причин (14,6% против 16,7%; $p=0,001$) и 16% снижением относительного риска повторного инфаркта (5,8% против 6,9%; $p < 0,005$).

В модели рассчитывались различия в прямых медицинских затратах, связанных с применением тикагрелора или клопидогрела (оба в комбинации с АСК) в течение года у пациентов, перенесших ОКС, с учетом эффективности терапии (предотвращения сердечно-сосудистых осложнений, включая ИМ, смерть от сердечно-сосудистых и других причин).

Частота развития нефатального ИМ и смертей взяты из отчета по результатам РКИ PLATO с детальным описанием исходов, представленного компанией-производителем тикагрелора на рассмотрение Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) [30].

Поскольку пациенты азиатского происхождения по сравнению с неазиатскими пациентами, как полагают, более восприимчивы к кровотечению, мы использовали результаты исследования H.J. Kang et al. [31], в котором оценивали результаты использования тикагрелора по сравнению с клопидогрелом в Азии ($n=1106$)

и неазиатских странах ($n=17\ 515$) у больных с острым коронарным синдромом, включенных в исследование PLATO. При анализе нашли, что эффекты тикагрелора и клопидогреля у азиатских пациентов по результатам первичной эффективности и риску кровотечений не отличались от всей популяции пациентов PLATO, и мы в своих расчетах уверенно экстраполировали данные PLATO на казахстанскую популяцию.

Фармакоэкономический анализ был проведен на основе валидированного и опубликованного варианта модели [32]. Структура модели состояла из двух частей – дерева решений в отношении первого года лечения на основе данных из исследования PLATO и последующей Марковской модели, экстраполирующей данные исследования PLATO с временным горизонтом 5 лет.

Для проведения фармакоэкономического анализа была использована математическая компьютерная программа TreeAge Pro 2014 [33]. В этой программе модель Маркова использовали для оценки ожидаемой стоимости и эффективности обоих вмешательств. В течение первого года были рассмотрены три возможных исхода: инфаркт миокарда, отсутствие события и смерть. Пациенты, пережившие инфаркт миокарда в соответствии с моделью, могли умереть или получить повторный инфаркт миокарда. Структура модели изображена на рисунке 1. Структура дерева решений была основана на конечных точках исследования PLATO, т.е. смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда и смерти от всех причин. Результаты исследования PLATO, описывающие пропорции, в которых пациенты испытали определенные события, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Параметры состояния здоровья и вероятности их изменения по исследованию PLATO

Состояние здоровья	Клопидогрел (n=9291)	Тикагрелор (n=9333)
Отсутствие событий	8226 (88,54%–0,8854)	8432 (90,35%–0,9035)
Инфаркт миокарда	593 (6,9%–0,0069)	504 (5,8%–0,0058)
Смерть от сердечно-сосудистых причин	1014 (11,7%–0,0117)	864 (9,8%–0,00864)
Смерть от всех причин	1456 (16,7%–0,0167)	1290 (14,6%–0,0146)

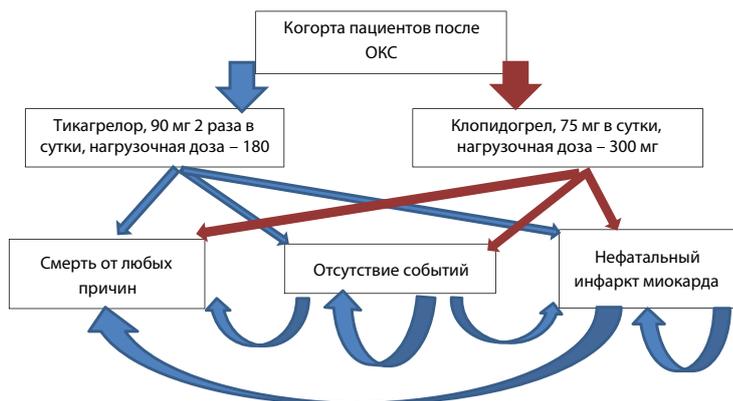


Рисунок 1. Структура модели для оценки альтернативных схем антитромбоцитарной терапии с использованием тикагрелора и клопидогрела у пациентов, перенесших ОКС

Таблица 2. Вероятности переходов, использованные в модели

Состояние здоровья	Клопидогрел	Тикагрелор
Отсутствие событий	0,875	0,895
Инфаркт миокарда	0,058	0,050
Смерть	0,059	0,046

Таблица 3. Средние значения полезности (параметры дерева решений), зависящие от состояния здоровья и применения препаратов из исследования PLATO

Состояние здоровья	Клопидогрел	Тикагрелор	Разница
Отсутствие событий	0,8732	0,8763	-0,003
Инфаркт миокарда	0,8106	0,8136	-0,003
Смерть	0,2473	0,2503	-0,003

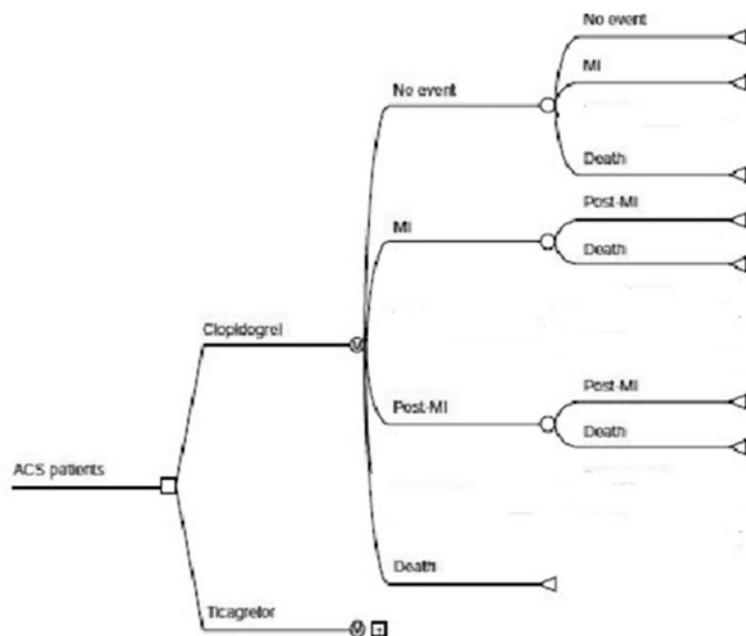


Рисунок 2. Структура модели для оценки альтернативных схем антитромбоцитарной терапии с использованием тикагрелора и клопидогрела у пациентов, перенесших ОКС

Вероятности этих событий в течение года в дереве решений были оценены путем анализа выживаемости с распределением Weibull и дальнейших преобразований полученных уравнений и параметров, а результаты представлены в таблице 2.

Качество жизни также оценивалось на основе результатов исследования PLATO. Значения полезности состояния здоровья были получены для пациента после 12 месяцев наблюдения по вопроснику EQ-5D. Дополнительные значения состояния здоровья используемые в дереве решений, представлены в таблице 3.

Модель Маркова была логическим продолжением дерева решений – его структура показана на рисунке 2. Каждый цикл длился один год и пациенты проходили его в соответствии с вероятностями перехода к определенному состоянию здоровья. Уровень смертности рассчитывали, используя формулу: $p = 1 - e^{-r \times HR}$, где p – годовая вероятность смерти в модели, r – показатель смертности в целом, а HR – предполагаемый удельный коэффициент вероятности.

Также, чтобы учесть вероятность того, что у пациентов, получавших инфаркт миокарда в течение первого года будут новые аналогичные события в последующие годы, мы провели анализ чувствительности, в котором была изменена структура модели. Она включала вероятность новых коронарных событий в долгосрочной перспективе.

Вероятности развития событий за первый год, согласно исследования Claes Held et al. [34], вероятность развития событий в последующем, согласно данным [35], приведены в таблице 4.

Принимая во внимание описание других опубликованных моделей и тот факт, что соответствующие клинические испытания имели <1 года наблюдения, мы предположили, что никаких различий не существует между рисками любого из этих событий после первого года. Это означало, что эффект долгосрочных стратегий фундаментально опреде-

ляется результатами в течение первого года.

В модели рассчитаны: прямые медицинские затраты на тикагрелор и клопидогрел, ведение пациентов с нефатальным ОИМ, оказание медицинской помощи пациентам, умершим от васкулярных и не васкулярных причин. Затраты на оказание медицинской помощи больным с острым ИМ включали оказание скорой, стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи (последнее – в течение 6 мес. после перенесенного ИМ). В расчетах учитывалось, что в ряде случаев при остром ИМ проводятся эндоваскулярные хирургические вмешательства, которые требуют больших затрат, чем рутинная стационарная помощь и оказывают существенное влияние на общую стоимость лечения ИМ. Расчет затрат в модели проводился только для событий, частота которых значимо различалась между группами: смерть от сердечно-сосудистых и других причин, инфаркт миокарда:

- прямые медицинские затраты;
- затраты на антитромбоцитарную терапию;
- затраты на медицинскую помощь умершим больным от сердечно-сосудистых причин;
- затраты на медицинскую помощь пациентам, умершим от других причин.

Для оценки удельной стоимости медицинских процедур был использован тарификатор МЗСР на 2016 год. Все цены указаны на 2016 год в тенге. В таблице 5 приведены исходные значения для расчета затрат.

В связи с отсутствием данных о распределении пациентов по конкретным причинам смерти в РКИ PLATO предполагали, что затраты на любую смерть от сердечно-сосудистых причин эквивалентны затратам на смерть от ИМ и его осложнений. Затраты на оказание медицинской помощи пациентам, умершим от других (не сердечно-сосудистых) причин, были приняты равными стоимости вызова скорой помощи. Учесть другие затраты не представлялось возможным из-за отсутствия данных о конкретных причинах смерти в публикации результатов РКИ PLATO.

В базовом случае, временной горизонт 5 лет, для дисконтирования была выбрана ставка в размере 5%. 5-летний

Таблица 4. Информация по эффективности, использованная при построении модели для введения в программу TreeAge Pro

Показатели	Значение
Вероятности для тикагрелора в течение года:	
Инфаркт	0,0540
Смерть	0,0378
Вероятности для клопидогрела в течение года:	
Инфаркт	0,0638
Смерть	0,0476
Вероятность долгосрочных событий:	
Инфаркт	0,031
Показатели полезности:	
Отсутствие событий	0,842
Инфаркт миокарда	0,779
Инфаркт повторный	0,821
Относительный риск смертности (RR):	
После инфаркта миокарда в течение года	5,84
После инфаркта миокарда в последующем	2,21

Таблица 5. Использование ресурсов в соответствии с исследованием PLATO на одного пациента в год

Ресурс	Клопидогрел	Тикагрелор	Разница
Койко-день	12,42	12,21	0,21
Коронарная ангиография	1,04	1,02	0,02
Стентирование	0,78	0,76	0,02
Металлический стент	0,68	0,66	0,02
Стент с покрытием	0,37	0,34	0,03

Примечание: включены отличавшиеся ресурсы, исключены одинаково затратные эхокардиография, аортокоронарное шунтирование, стресс-тест, другие манипуляции.

временной горизонт учитывался по причине, что показатели состояния здоровья и затраты не происходят только в течение первого года, и это важно учитывать как влияние долгосрочных результатов в оценке ожидаемых затрат и последствий вмешательства.

Главным результатом этого анализа была величина скорректированного на качество года жизни (QALY), при этом показатели полезности для расчета брались из PLATO HECON study [36]. Затраты на достижение 1 QALY при использовании альтернативных сценариев, рассмотренных в настоящей работе, получены в программе TreeAge Pro.

Сопоставление средних затрат и QALYs для каждой альтернативы может привести к четырем возможным сценариям [37]: а) вмешательство (тикагрелор) стоит больше, чем в варианте сравнения (клопидогрел) и производит меньше QALYs; б) наоборот, вмешательство стоит меньше, чем в контрольной группе, и производит больше QALYs; в) вмешательство стоит больше и генерирует больше QALYs, чем контроль; г) вмешательство стоит меньше и генерирует меньше QALYs, чем в контроле. Кроме того, рассчитывали коэффициент эффективности дополнительных затрат (ICER).

Мы также провели анализ чувствительности при изменении

цены препарата клопидогрел-оригинал на среднюю цену воспроизведенного генерического препарата и дисконтирование при ставке 5%.

Результаты и обсуждение

В качестве критериев клинической эффективности были взяты следующие результаты исследования PLATO (табл. 6).

Стоимость альтернативных препаратов в тенге была получена из Казахстанского национального лекарственного формуляра (КНФ) (табл. 7).

Основные анализируемые затраты представлены в таблице 8, при расчетах базовая ставка КЗГ была

взята в 96 950,77 тенге (2016 год).

Затраты на антитромбоцитарную терапию на одного пациента складывались из (стоимости нагрузочной дозы + стоимости суточной дозы) × 365 дней.

Затраты на терапию инфаркта миокарда у пациентов с ОКС складывались из величины базовой ставки × коэффициент КЗГ (по тарификатору 2016 года).

Затраты на медицинскую помощь пациентам, умершим от сердечно-сосудистых причин, складывались из стоимости реанимационного пособия + стоимость законченного случая стационарного лечения по тарификатору КЗГ.

Затраты на медицинскую помощь пациентам, умершим от других причин: стоимости реанимационного пособия + стоимость вызова бригады скорой помощи.

Расчет выплат по временной утрате трудоспособности основывался на размере среднемесячной заработной платы в РК в 2015 году и длительности временной утраты трудоспособности по нефатальному инфаркту миокарда [30].

Основные фармакоэкономические результаты, полученные при Марковском моделировании ситуации с использованием тикагрелора и клопидогрела у пациентов после ОКС, представлены в таблице 9.

Таблица 6. Критерии клинической эффективности (PLATO)

Вероятность события в год, %	Клопидогрел	Тикагрелор	Разница
Первичная конечная точка: смерть от сердечно-сосудистых причин	11,7	9,8	<0,001
Смерть от любой причины	12,3	10,2	<0,001
Нефатальный инфаркт миокарда	6,9	5,8	0,005

Таблица 7. Стоимость альтернативных препаратов (КНФ)

МНН	Торговое название	Форма выпуска	Предельная цена по КНФ за таблетку	Стоимость терапии за год в тенге
Клопидогрел (1 упак. – 30 таб.)	Плавикс	Таблетка 75 мг	325,08	119 636,35
		Таблетка 300 мг	1011,35	368 таблеток год
	Генерики	Таблетка 75 мг	244,4	89 060 365 таблеток в год
Тикагрелор (1 упак. – 56 таб.)	Брилинта	Таблетка 90 мг	283,19	206 728,70 730 таблеток в год

Таблица 8. Затраты (тенге) на реализацию стратегии использования тикагрелора или клопидогрела у пациентов с ОКС в год

Вид затрат	Клопидогрел	Тикагрелор	Разница
Прямые медицинские затраты, тенге			
Затраты на антитромбоцитарную терапию	119 636,4	206 728,70	87 092,35
Затраты на стандартную терапию после ОКС: койко-день (12 дней), ангиография, стентирование	554 932,9	537 847,5	-17 085,4
Затраты на терапию ОИМ и реабилитацию после ОИМ	2 175 927,2	1 318 346,2	-857 581,0
Затраты на мед. помощь пациентам, умершим от сердечно-сосудистых причин: 1 койко-день реанимации	292 500,0	245 000,0	-47 500
Затраты на мед. помощь пациентам, умершим от других причин: вызов скорой помощи	81 598,2	67 666,8	-13 931,4
Средние затраты на одного пациента	3 224 594,7	2 375 589,2	849 005,5

Таблица 9. Результаты моделирования использования альтернативных стратегий (использование тикагрелора vs использование клопидогрела) при ОКС по влиянию на скорректированный по качеству год жизни (QALY)

Стратегия	Затраты на пациента (cost)	Инкрементальный показатель затрат	Эффективность (Effectiveness) QALY	Инкрементальный показатель эффективности	Соотношение затраты/эффективность (C/E)	Инкрементальный показатель ICER соотношения C/E
Временной горизонт 1 год						
Клопидогрел			0,798		4 040 845,6	
Тикагрелор			0,804	0,006	2 954 712,9	Доминантная стратегия
Временной горизонт 5 лет						
Клопидогрел			4,330		867 923,6	
Тикагрелор			4,372	0,042	790 453,0	Доминантная стратегия
Стоимость клопидогрел (генерик) – анализ чувствительности						
Клопидогрел			7,162		2 874 616,4	
Тикагрелор			7,233	0,072	2 954 712,9	
Дисконтирование 5%						
Клопидогрел			6,572		584 114,9	
Тикагрелор			6,637	0,065	422 928,6	

Как видно, при использовании клопидогрела была получена стоимость QALY в 4 040 845,6 тенге с учетом только затрат и эффективности первого года, а использование тикагрелора дает стоимость 1 QALY в 2 954 712,9. Это значение снизилось до 867 923,6 тенге за QALY клопидогрела и 790 453,0 тенге для тикагрелора, когда временной горизонт был взят в 5 лет. Как видно и при моделировании с горизонтом в один год и при моделировании с горизонтом в 5 лет, соотношение затраты/эффективность меньше для варианта терапии, основанной на использовании препарата тикагрелор, что однозначно свидетельствует о доминантности этой стратегии. Результаты моделирования ситуации по базовому варианту с временным горизонтом 5 лет при использовании тикагрелора дают снижение расходов на 77 470,6 тенге ежегодно на одного пациента.

Анализ чувствительности модели к колебанию цены клопидогрела (рис. 3) показал, что при уменьшении цены до стоимости генерического препарата преимущество тикагрелора по показателю общих затрат составит 35 055,0 тенге, тогда как при соответствующем уменьшении цены на 10% тикагрелор перестает быть доминирующей альтернативой и требует дополнительных затрат – 80 096,5 тенге на одного больного с ОКС в год.

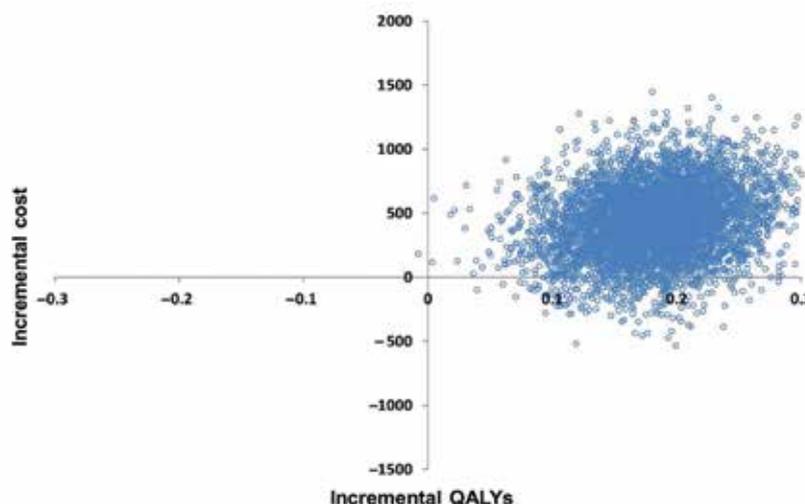


Рисунок 3. Результаты анализа чувствительности в программе TreeAge Pro

Результаты вероятностного анализа чувствительности в программе показаны на рисунке 3, где видно, что даже если тикагрелор будет ассоциироваться с более высокими затратами, а разница в эффективности подвергается большей неопределенности, то все равно, доминантное положение сценария с использованием тикагрелора по сравнению с клопидогрелем сохраняется.

Дисконтирование в 5% позволяет увидеть перспективу роста доминантности стратегии использования тикагрелора – увеличение инкрементального показателя эффективности с 0,042 до 0,065 QALY.

Результаты этого экономического анализа свидетельствуют о том, что тикагрелор может быть экономически эффективной стратегией в системе здравоохранения Казахстана. Этот вывод согласуется с результатами анализа чувствительности по двум переменным, которые могут изменяться – временной горизонт и ежегодные расходы на лечение.

Что касается временного горизонта, краткосрочные результаты могут недооценивать фактические затраты и выгоды альтернативных вариантов и, следовательно, могут привести к неправильным решениям. Учитывая это, в данном исследовании был принят временной горизонт, который

был достаточно большим, чтобы захватить влияние технологий и долгосрочных затрат, которые могут быть более актуальными для лиц, принимающих решения.

Этот анализ строился на использовании наилучших из имеющихся к настоящему времени фактических данных об эффективности тикагрелора в лечении острого коронарного синдрома. Используя модель Маркова, мы оценили ожидаемый долгосрочный эффект замены клопидогрела на тикагрелор, используя показатели эффективности и стоимость издержек и последствий использования сравниваемых препаратов.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, данные об эффективности, в частности, показатели вероятности, взятые для введения в программу, были получены из опубликованной статьи, не имеющей отношения к Казахстану. Поскольку разница в эффективности между этими двумя альтернативами является предметом значительной неопределенности только одного исследования, было бы полезно, чтобы уменьшить эту неопределенность, провести анализ еще других исследований, о которых нам пока неизвестно. Во-вторых, весовые коэффициенты для каждого клинического исхода были основаны на оценке, проведенной в Великобритании по опроснику EQ-5D, но мы не считаем это неуместным, учитывая, что у нас нет официально утвержденного инструмента оценки для любого измерения, связанного с качеством жизни.

Фармакоэкономический анализ, проведенный нами на основе исследования PLATO, свидетельствует, что снижение относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин при гипотетической замене в стандартах терапии РК препарата клопидогрел на препарат тикагрелор может составлять около 16%, а прямые медицинские затраты на достижение этого результата будут уменьшены примерно на 9% (экономика составит 77 470,6 тенге ежегодно в течение 5 лет на одного пациента). Это позволяет констатировать абсолютную целесообразность использования стратегии антитромбоцитарной терапии, основанной на

замене клопидогрела на тикагрелор в рутинной клинической практике Республики Казахстан.

Полученные нами результаты согласуются с результатами фармакоэкономических исследований в других системах здравоохранения.

Так, существующие в большинстве стран рекомендации по лечению пациентов с ОКС рекомендуют двойную антитромбоцитарную терапию, состоящую из аспирина и клопидогрела. Хотя клопидогрел является наиболее часто используемым ингибитором, исследователи искали более эффективный и надежный препарат. Клиническое исследование PLATO на 18 624 пациентах показало, что тикагрелор превосходит клопидогрел при использовании в двойной антитромбоцитарной терапии. Это обстоятельство привело к одобрению FDA использовать тикагрелор для применения у пациентов с ОКС в сочетании с низкими дозами аспирина вместо клопидогрела. Для США, как установили Patricia Cowper и соавт. [38], эффективность затрат при использовании тикагрелора выше, чем при использовании в двойной антитромбоцитарной терапии клопидогрела. Для Сингапура аналогичное исследование [39], также на базе PLATO, показало, что использование тикагрелора было связано с увеличением QALY на 0,13, в основном за счет более низкой смертности. Связанные с этим дополнительные затраты на QALY оценивались в 10 136,00 SGD. Вероятностный анализ чувствительности показал, что тикагрелор имеет 99% вероятность быть экономически эффективным с точки зрения общественного здравоохранения Сингапура и затраты на него ниже порога готовности платить за 1 QALY.

С точки зрения австралийской системы здравоохранения для пациентов с ОКС тикагрелор по сравнению с клопидогрелем (в дополнение к аспирину) представляют собой более затратно-эффективную стратегию предотвращения смертности вследствие повторных сердечно-сосудистых событий [40].

Тикагрелор является экономически эффективной стратегией для лечения больных с острым коронарным синдромом в Колумбии [41].

Исследование в Колумбии [42] приводит к выводу о том, что тикагрелор имеет преимущество перед клопидогрелем при лечении больных с острым коронарным синдромом и это оправдывает включение использования тикагрелора, как более экономически эффективная стратегия, в государственную систему возмещения вместо клопидогрела.

В целом, вследствие учета фармакоэкономики на сегодняшний день тикагрелор получил положительные рекомендации по возмещению в 25 странах, в том числе в таких как Великобритания, Германия и Италия [43].

Кроме того, фармакоэкономические анализы по результатам исследования PLATO, проведенные в Польше [44], Швеции и Дании [45], Канаде [46], Германии [47], Австралии [48], Швейцарии [49], однозначно и единообразно констатируют, что использование тикагрелора вместо клопидогрела экономически целесообразно, а стоимость добавленных QALY значительно ниже рекомендуемой порога готовности платить во всех этих странах. В большинстве упомянутых, как и в нашем исследовании, достаточно убедительно доказывается, что тикагрелор может быть доминирующей альтернативой над клопидогрелем, поскольку он имеет больше преимуществ у пациентов при более низкой стоимости.

В заключение считаем возможным утверждать, что результаты данного исследования свидетельствуют о том, что тикагрелор является экономически эффективной стратегией для лечения больных с острым коронарным синдромом в Казахстане. Использование тикагрелора может быть связано с меньшими затратами и большим сокращением смертности и повторных инфарктов при проведении вторичной профилактики инфаркта миокарда у пациентов с ИБС в условиях системы здравоохранения Республики Казахстан. Таким образом, для большинства пациентов в Казахстане, тикагрелор, вероятно, будет лучшим выбором, а замена в стандартах терапии клопидогрела на тикагрелор целесообразна с позиций фармакоэкономики. ■

Список литературы

1. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology, // Eur, Heart J, 2011; Vol. 32. P. 2999–3054.
2. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: 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). Eur Heart J, 2011; 32: 2999–3054.
3. <http://www.npzdravrk.kz/index.php/health-c/112-2>.
4. <http://www.umj.com.ua/article/14486/sravnitel'naya-effektivnost-tikagrelora-i-klopidogrela-u-pacientov-s-ostrym-koronarnym-sindromom>.
5. <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/o-centre/nashi-zhurnaly/8-struktura/482-clinic-protokoly-terapia-2015-4>.
6. http://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Primenenie_tikagrelora_u_bolnyh_s_ostryh_koronarnyh_sindromov_i_pri_chreskoghnom_koronarnom_vmeshatelystve.
7. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons; endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. Circulation 2007; 116 (7): e148–e304.
8. Erratum, Circulation 2008; 117 (9): e180; Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004; 110: 588–636.
9. Erratum, Circulation 2005; 111:2013; Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28: 1598–1660.
10. Van de Werf F, Bax J., Betriu A., et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2909–2945.
11. http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/06_05/66.shtml.
12. Jernberg T., Payne C.D., Winters K.J., et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. Eur Heart J 2006; 27: 1166–1173.
13. Wallentin L., Varenhorst C., James S., et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. Eur Heart J 2008; 29: 21–30.
14. Fox K.A., Mehta S.R., Peters R., et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. Circulation 2004; 110: 1202–1208.
15. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 494–502. Errata, N Engl J Med 2001; 345: 1506, 1716.
16. Kulickowski W., Witkowski A., Polonski L., et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2009; 30: 426–435.
17. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. Serebruan V.L. et al. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 246–51.
18. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001–2015.
19. <http://www.rpcardio.com/jour/article/viewFile/494/514>.
20. http://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Antiagreganty_v_profilaktike_IBS_posle_ostryh_koronarnyh_sindromov_i_procedur_revaskulyarizacii_miokarda_rezulytaty_issledovaniy_i_prakticheskie_rekomendacii/#ixzz4DLZT36Gp.
21. Storey R.F., Husted S., Harrington R.A., et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1852–1856.
22. Husted S., Emanuelsson H., Heptinstall S., et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. Eur Heart J 2006; 27: 1038–1047.
23. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C., Horrow J., Husted S., James S., Katus H., Mahaffey K.W., Scirica B.M., Skene A., Steg P.G., Storey R.F., Harrington R.A.; PLATO Investigators, Freij A., Thorsén M.

- Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N Engl J Med*, 2009 Sep 10; 361 (11): 1045–57, Epub 2009 Aug 30.
24. <http://cardioplaneta.ru/guideline/esc/351-2015-rekomendacii-esc-oks-bez-stoykogo-podem-a-segmenta-st.html>.
 25. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta236>.
 26. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J*, 2011; Vol. 32. P. 2999–3054.
 27. <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/o-centre/nashi-zhurnaly/8-struktura/482-clinic-protokoly-terapiya-2015-4>.
 28. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J*, 2011; Vol. 32. P. 2999–3054.
 29. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C., Horrow J., Husted S., James S., Katus H., Mahaffey K.W., Scirica B.M., Skene A., Steg P.G., Storey R.F., Harrington R.A.; PLATO Investigators, Freij A., Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361 (11): 1045–57.
 30. NICE, Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. P. 129, Tab. 6.4 и 6.6. <http://www.nice.org.uk/>.
 31. Kang H.J., Clare R.M., Gao R., Held C., Himmelmann A., James S.K., Lim S.T., Santoso A., Yu C.M., Wallentin L., Becker R.C. PLATO Investigators Ticagrelor versus clopidogrel in Asian patients with acute coronary syndrome: A retrospective analysis from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Am Heart J*. 2015 Jun; 169 (6): 899–905.
 32. Nikolic E., Janzon M., Hauch O. et al. for the PLATO Health Economic Substudy Group. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study. *Eur. Heart J*, 2013; 34: 220–228.
 33. TreeAge Pro 2014 User's Manual. Free Trial. <https://www.treeage.com/trial-download/>.
 34. Claes Held et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. Results From the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 672–84.
 35. Astra Zeneca. Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. National Institute for Health and Clinical Excellence submission 2012. Fecha de consulta: 7 de junio de 2012. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta236/documents/acute-coronary-syndromes-ticagrelor-astrazeneca>.
 36. Johannesson M., Weinstein M. On the decision rules of cost-effectiveness analysis. *J Health Econ*. 1993; 12: 459–67.
 37. http://www.medknigaservis.ru/uploaded_files/shop_images/page_examples/terapiya_Atkov.pdf.
 38. Cowper P.A., Pan W., Anstrom K.J., Kaul P., Wallentin L., Davidson-Ray L., Nikolic E., Janzon M., Levin L.Å., Cannon C.P., Harrington R.A., Mark D.B. Economic analysis of ticagrelor therapy from a U.S. perspective: results from the PLATO study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Feb 10; 65 (5): 465–76.
 39. Chin C.T., Mellstrom C., Chua T.S., Matchar D.B. Lifetime cost-effectiveness analysis of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes based on the PLATO trial: a Singapore healthcare perspective. *Singapore Med J*. 2013 Mar; 54 (3): 169–75.
 40. Liew D., De Abreu-Lourenço R., Adena M., Chim L., Aylward P. Cost-effectiveness of 12-month treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in the management of acute coronary syndromes. *Clin Ther*. 2013; 35: 1110–7.
 41. Mejía A., Senior J.M., Ceballos M., Atehortúa S., Toro J.M., Saldarriaga C., Mejía M.E., Ramírez C. Cost-effectiveness analysis of ticagrelor compared to clopidogrel for the treatment of patients with acute coronary syndrome in Colombia. *Biomedica*. 2015 Dec; 35 (4): 531–40.
 42. Ticagrelor cost-effective versus generic clopidogrel Tuesday, 19 Jun 2012; <http://www.cvascular.com/cn-latest-news>.
 43. Pawęska J., Macioch T., Perkowski P., Budaj A., Niewada M. Direct healthcare costs and cost-effectiveness of acute coronary syndrome secondary prevention with ticagrelor compared to clopidogrel: economic evaluation from the public payer's perspective in Poland based on the PLATO trial results. *Kardiol Pol*. 2014; 72 (9): 823–30.
 44. Henriksson M., Nikolic E., Ohna A., Wallentin L., Janzon M. Ticagrelor treatment in patients with acute coronary syndrome is cost-effective in Sweden and Denmark. *Scand Cardiovasc J*. 2014 Jun; 48 (3): 138–47.
 45. Grima D.T., Brown S.T., Kamboj L., et al. Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes in Canada. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014 Jan 24; 6: 49–62.
 46. Gandjour A., Gafni A., Schlander M. Determining the price for pharmaceuticals in Germany: comparing a shortcut for IQWiG's efficiency frontier method with the price set by the manufacturer for ticagrelor. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014 Feb; 14 (1): 123–9.
 47. Sorich M.J., Horowitz J.D., Sorich W., Wiese M.D., Pekarsky B., Karnon J.D. Cost-effectiveness of using CYP2C19 genotype to guide selection of clopidogrel or ticagrelor in Australia. *Pharmacogenomics*. 2013 Dec; 14 (16): 2013–21.
 48. Gasche D., Ulle T., Meier B., Greiner R.A. Cost-effectiveness of ticagrelor and generic clopidogrel in patients with acute coronary syndrome in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2013 Sep 19; 143:w13851.

Контроль артериального давления антигипертензивными препаратами второго ряда



Р.К. Альмухамбетова¹ – к.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней №2, А.Т. Кодасбаев² – к.м.н., директор, Д. Өтепберген¹ – врач-интерн, К.К. Рахат¹ – врач-интерн, Д.Н. Сәдуақас¹ – врач-интерн, Е.Н. Сергеева² – заведующая хозрасчетным отделением
¹ Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы
² Городской кардиологический центр, г. Алматы

Артериальная гипертония (АГ) является самостоятельным заболеванием, а также фактором риска всех хронических неинфекционных болезней. Влияние АГ на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность выше, чем у любого другого фактора риска, включая традиционные, такие как ожирение и дислипидемия. Повышение артериального давления (АД) на каждые 20/10 мм рт.ст. удваивает риск развития фатальных коронарных событий у лиц в возрасте 40–90 лет. При этом вклад профилактики и коррекции факторов риска в снижение сердечно-сосудистой смертности составляет от 45 до 75%, тогда как различных методов лечения, включая высокотехнологичные – от 25 до 55%. При этом влияние разных препаратов на связанные с АГ исходы сходно или отличается незначительно. Установлено также, что 72,1% пациентов с АГ не достигают целевого уровня АД через 3 месяца применения комбинированной антигипертензивной терапии двумя препаратами основных групп. О резистентной АГ следует говорить, если не достигается целевой уровень АД при терапии максимальными дозами тремя антигипертензивными препаратами, один из которых диуретик и как правило резистентная АГ выступает синдромом злокачественной АГ.

Общеизвестно, что один из основных механизмов развития АГ и сердечно-сосудистых осложнений, а также поддержания высокого уровня АД является повышенная активность симпатической нервной системы. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ 2013, Европейского общества по АГ (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC), антигипертензивные препараты центрального действия являются также эффективными и чаще всего используются в различных комбинациях с другими препаратами. Алгоритм лечения резистентной АГ предусматривает, что если АД не контролируется или есть побочные эффекты, в тройную/четвертную комбинацию необходимо включать другие классы антигипертензивных препаратов: антагонисты минералокортикоидных рецепторов, альфа-адренобло-

каторы, агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин) [1, с. 52–53; 2, с. 1281–1357].

Моксонидин (физиотенз) уменьшает активность симпатической нервной системы, действуя на центральную нервную систему, в частности на стволовые структуры мозга. Снижает АД в комбинированной терапии, причем возможно сочетание со всеми антигипертензивными препаратами. Физиотенз – представитель третьего поколения центральных симпатолитиков, в отличие от первых поколений высокоселективен в отношении имидазолиновых рецепторов, оказывает вазо- и кардиопротективное, а также нефропротективное влияние. Кроме того, уменьшая инсулинорезистентность, массу тела и улучшая липидные параметры благоприятно действует при метаболическом синдроме.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности моксонидина (физиотенза) у больных с АГ.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 118 пациентов, поступивших в экстренном порядке в городской кардиологический центр (ГКЦ) с гипертоническим кризом в возрасте от 43 до 75 лет (средний возраст – 56,3±1,8); среди них мужчин 52 и женщин – 66. Критериями включения в исследование были первичная АГ 2 и 3 степени, отсутствие патологии почек (креатинин, мочевины). 90 пациентов, составивших исследуемую группу, помимо стандартной терапии принимали физиотенз в дозе по 0,04 мг в сутки в течение 2-х месяцев. 28 пациентов (контрольная группа) находились на стандарт-



Таблица 1. Характеристика групп пациентов

	Исследуемая группа	Контрольная группа
Возраст	55,8±1,2	56,0±1,4
Пол мужской/женский	43/57%	46/54%
Курение	48%	45%
Индекс массы тела (ИМТ)	30,9	28,9
Сахарный диабет	7	6
Артериальная гипертензия 2 степени	74 (82%)	23 (82%)
Артериальная гипертензия 3 степени	16	5
Резистентная артериальная гипертензия	9 (10%)	3 (10,7%)

ной терапии антигипертензивными препаратами. У всех больных проводились общеклинические и биохимические (кардиомаркеры, креатинин, мочевины, СКФ, билирубин, белок, глюкоза) исследования, ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки.

Результаты и обсуждение

В процессе комплексного обследования была диагностирована артериальная гипертензия 2 степени у 74 (82%) в исследуемой ой группе и у 23 (82%) в контрольной группе; третьей степени у 16 и 5 пациентов соответственно; из них у 12 рефрактерная АГ (9 пациентов из исследуемой группы и 3 из контрольной). Многие факторы способствуют гиперактивности симпатической нервной системы и поддержанию высокого АД: наследственность, стресс, гиподинамия, высококалорийная диета, курение, ожирение, сахарный диабет. Группы больных, как видно по данным таблицы 1, были сопоставимы по полу, возрасту, уровню артериального давления и факторам риска.

Гемодинамическими маркерами повышенной симпатической активности у пациентов с АГ являются: повышение АД, высокая частота сердечных сокращений в покое, пульсовое АД более 50 мм рт.ст., а также вариабельность АД и пульса. В связи с этим нами изучались показатели систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового (ПЛД) давления, число сердечных сокращений (ЧСС). До лечения уровни САД, ДАД и ПЛД, а также ЧСС по группам практически не отличались. В процессе терапии отмечается снижение, причем более выраженное в группе пациентов, принимавших физиотенз. В процессе комплексной терапии с физиотензом происходит достоверное снижение АД как систолического (152,6±1,8 против исходного 178,5±2,3 мм рт.ст.), так и диастолического (80,8±1,5 против исходного 95,2±1,6). Пульсовое АД также уменьшилось до 68,9±1,1 против 78,5±1,6 первоначального. Во второй (контрольной) группе отмечается положительная динамика: САД уменьшилось до

169,2±1,6 против 178,2±1,4; ДАД до 83,7±0,9 против 95,1±1,1 и ПАД до 80,4±1,5 против 83,6±0,9. При резистентной АГ комбинированная терапия с физиотензом выявила более выраженный гипотензивный эффект: из 9 пациентов у 7 наблюдалось существенное снижение АД, причем у 4 – достижение целевого уровня АД.

Через 8 недель терапии в комбинации с физиотензом нормализация АД была отмечена у 60 (66,7%) больных, тогда как в группе пациентов, находившихся только на стандартной терапии антигипертензивными препаратами – только у 13 (46,4%).

У четырех (4,4%) пациентов на дозе 0,4 мг возникла сухость во рту, в связи с чем была снижена доза до 0,2 мг.

Таким образом, применение физиотенза (фирмы ЭББОТ) в комплексной терапии у пациентов АГ и особенно при рефрактерной АГ оказывает достаточно выраженный антигипертензивный эффект, при этом показывает высокий уровень безопасности. ■

Список литературы

1. Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией. Общероссийская общественная организация «Содействие профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная Лига». – Санкт-Петербург, 2015. Издание первое – С. 52–53.
2. Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертензии (перевод на русский язык с англ. Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. – 2013 г. // Journal of Hypertension 2013; 31 (7): 1281–1357.

Впервые опубликовано в Международном научном журнале «Интернаука», Москва–Астана–Харьков–Вена, 2017 г., стр. 19–22.

Опыт применения 2-х генно-инженерных биологических препаратов в лечении гранулематоза с полиангиитом (клинический случай)



И.С. Буряк – к.м.н., К.Ю. Волков, А.К. Юркин – к.м.н., А.И. Жигулина – к.м.н.
ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»,
г. Санкт-Петербург

Несмотря на достижения современной ревматологии, вопросы ведения пациентов с системными васкулитами, к числу которых относится гранулематоз с полиангиитом, остаются весьма актуальными на сегодняшний день.

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) (ГПА) – тяжелое заболевание, в основе которого лежат некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением верхних и нижних дыхательных путей и некротизирующий васкулит преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра (капилляров, венул, артериол, артерий и вен). Часто развивается некротизирующий гломерулонефрит [1, 2].

Распространенность заболевания – 8,5 (2–12) на 1 млн. населения. Средний возраст начала заболевания – 45 (21–76) лет. Территориально более распространен в странах Северной Европы [1].

Морфологически при ГПА полиангиит сопровождается полиморфно-клеточной гранулематозной воспалительной реакцией. Такая гранулематозная ткань помимо скопления нейтрофилов, окруженных антиген-презентирующими клетками, макрофагов, многоядерных гигантских клеток, CD4⁺CD28-эффекторных Т-клеток памяти Th1 типа, Т-клеток, секретирующих интерлейкин (ИЛ)-17, гистиоцитов и эозинофилов, содержит фокусы аутоантиген-специфичных CD20 В-лимфоцитов и плазматических клеток, способных продуцировать антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). Кроме того, В-клетки являются источником цитокинов (ИЛ-6, -10, фактор некроза опухоли альфа, проявляют свойства антиген-презентирующих клеток, могут дифференцироваться в длительно живущие клетки памяти [1, 4]. Т-клетки являются источником разнообразных цитокинов, играющих ключевую роль на всех

этапах реализации сложных механизмов АНЦА-ассоциированного сосудистого повреждения. Функциональный дефицит Т-регуляторных клеток лежит в основе хронического аутоиммунного воспаления при ассоциированных васкулитах (АНЦА-СВ) [1, 5].

Отличительный лабораторный признак ГПА – наличие АНЦА в сыворотке крови, причем более характерно выявление антител к протеиназе-3, хотя эти антитела определяются не у всех пациентов, могут отсутствовать в фазе ремиссии, а также могут быть выявлены и при других заболеваниях.

Международным стандартом определения АНЦА является поэтапное лабораторное обследование, включающее:

- непрямую иммунофлуоресценцию (НИФ) на нейтрофилах здоровых доноров, фиксированных этанолом;
- последующее подтверждение специфичности АНЦА (на-

личие антител к протеиназе-3 или миелопероксидазе) при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) [1, 6].

Цитоплазматический тип свечения при НИФ (цАН-ЦА) или антитела к протеиназе-3 высокочувствительны и специфичны для ГПА (>90%) [7].

Классификационные критерии ГПА (требуется не менее 2-х из 4-х признаков):

- Воспаление носа и полости рта (гнойные, кровянистые выделения из носа, язвы в полости рта).
- Изменения в легких при рентгенологическом исследовании (узелки, инфильтраты, полости).
- Изменения мочи (гематурия, эритроцитарные цилиндры в осадке мочи).
- Данные биопсии (гранулематозное воспаление в стенке артерии или пери- и экстраваскулярном пространстве) [1, 3].

- Тяжелое обострение – вовлечение жизненно важных органов или систем (легких, почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы) с индексом активности >6 баллов, требующее активного патогенетического лечения [1, 4].
- Рефрактерное течение – отсутствие обратного развития клинических проявлений заболевания или увеличение клинической активности, несмотря на проводимую в течение 6 нед. стандартную патогенетическую терапию циклофосфаном и глюкокортикоидами.

Без лечения прогноз у больных ГПА неблагоприятный, особенно при наличии поражения почек и/или легких. Интенсивная иммуносупрессивная терапия позволяет достичь ремиссии у большинства больных, однако у 40–60% из них на фоне поддерживающего лечения развиваются рецидивы ГПА, требующие повторного назначения индукционной терапии. Значительно реже заболевание приобретает молниеносное фульминантное течение с быстрым развитием угрожающих жизни осложнений, таких как легочное кровотечение, быстро прогрессирующий гломерулонефрит или острое повреждение почек.

Основная цель фармакотерапии – подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания для достижения полной ремиссии ГПА. Лечение подразделяют на 3 этапа:

- 1) индукция ремиссии (короткий курс агрессивной терапии);
- 2) поддержание ремиссии (длительная терапия иммуносупрессорами);
- 3) лечение рецидивов [1, 8].

Основными препаратами в схеме лечения ГПА считаются цитостатические препараты, такие как циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил, а также глюкокортикостероиды. Хирургическое вмешательство может потребоваться при деформации носа, стенозе гортани, обструкции слезных каналов, бронхальном сте-

нозе, дисфункции евстахиевых труб. План лечения каждому пациенту составляется индивидуально, в соответствии с его формой заболевания, тяжестью проявлений и реакцией на терапию. Людям с вовлечением в процесс почек и тяжелым течением болезни чаще назначают циклофосфамид и преднизолон на начальном этапе. Через 3–6 мес. циклофосфан меняют на метотрексат или азатиоприн. Пациентам с мягкими формами заболевания назначают сочетание метотрексата с преднизолоном. Постепенно дозы этих препаратов уменьшают до минимальной поддерживающей в стадии ремиссии заболевания.

В последнее время хорошо себя зарекомендовали, особенно при рефрактерном течении заболевания, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в частности ритуксимаб [5, 9, 10]. Появляются сообщения об успешном применении тоцилизумаба в лечении ГПА [11].

Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей. Экспрессированный на клетке CD20 после связывания с антителом перестает поступать с клеточной мембраны во внеклеточное пространство. CD20 не циркулирует в плазме в виде свободного антигена и поэтому не конкурирует за связывание с антителом. Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза. Число В-клеток в периферической крови после первого введения препарата снижается ниже нормы и начинает восстанавливаться у пациентов с гематологическими злокачественными за-

болеваниями через 6 мес., достигая нормальных значений через 12 мес. после завершения терапии, однако в некоторых случаях продолжительность периода восстановления количества В-клеток может быть больше. У пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом снижение числа CD20-положительных В-клеток до уровня <10 клеток/мкл происходит после 2-х первых инфузий ритуксимаба и у большинства пациентов сохраняется на данном уровне в течение 6 мес.

Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в т.ч. воспалительных заболеваний, остеопороза и новообразований.

Приводим случай собственного наблюдения пациента с ГПА, получавшего различную иммуносупрессивную терапию, в т.ч. с применением 2-х ГИБП: ритуксимаба и тоцилизумаба.

Пациент М., 75 лет, наблюдается в клинике факультетской терапии (ФТ) Военной медицинской академии (ВМА) с 2013 г. с диагнозом: «Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), АНЦА-позитивный (анти-П3) с поражением легких (очаги распада в нижней доле правого легкого, пневмофиброз), почек (нефропатия), суставов (полиартралгии), анемия, лихорадка, активность 2–3 ст. Дыхательная недостаточность 1 ст. Функциональная недостаточность суставов (ФНС) 1 ст. Хроническая болезнь почек



Рисунок 1. КТ ОГК 18.09.2015



Рисунок 2. КТ ОГК 17.10.2015

(ХБП) С4 А3».

Считает себя больным с января 2012 г., когда впервые отметил подъемы температуры тела до 37,3–37,4°C по ночам. Вышеуказанные симптомы продолжались до апреля 2012 г. Амбулаторно выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), выявлены множественные участки уплотнения легочной ткани правого легкого. С целью исключения микотической природы вышеуказанных образований консультирован микологом, исключена грибковая природа очагов в легком, рекомендовано повторное КТ-исследование легких через 3 мес. В январе 2013 г. повторно стала повышаться температура тела до 37,7–37,8°C, появились боли и отек плечевых, локтевых, коленных суставов, мелких суставов кистей. Принимал самостоятельно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с временным положительным эффектом. В апреле 2013 г. в связи с усилением болей в суставах, сохраняющейся лихорадкой госпитализирован в клинику военно-полевой терапии (ВПТ) ВМА. При обследовании выявлены протеинурия, гематурия, высокая острофазовая активность. На фоне проводимой инфузионно-метаболической терапии НПВП уменьшилась интенсивность суставного синдрома, нормализовалась температура тела. После выписки из клиники отмечался периодический подъем тем-

пературы тела до 39°C, сохранялись боли и отек вышеперечисленных суставов, появилось обильное отделяемое из носа. В мае 2013 г. очередная госпитализация в клинику ВПТ в связи с сохраняющимися миалгиями, артралгиями, субфебрильной лихорадкой. Впервые консультирован ревматологом, по рекомендации которого выполнен ряд обследований. Выявлен высокий титр цитоплазматического типа свечения АНЦА (цАНЦА) (1:1000), диагностирован АНЦА-ассоциированный васкулит. На фоне проводимой терапии (преднизолон 60 мг/сут., азатиоприн 100 мг/сут., пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг №3, циклофосфамидом 600 мг однократно) достигнута положительная динамика в виде купирования лихорадки, миалгий, уменьшения общей слабости. В июле и октябре 2013 г. дважды находился на стационарном лечении в клинике ФТ для оценки активности заболевания, коррекции проводимой терапии. Проведена гистологическая верификация диагноза (гистологическое исследование кожно-мышечного лоскута: в сосочковом и сосочково-ретикулярном слое наблюдаются разволокнение, небольшой отек и слабовыраженный фиброз, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, очаговая пролиферация эндотелия сосудов. Заключение: вялотекущий васкулит). Назначена поддержива-

ющая терапия эндоксаном и преднизолоном. На фоне проводимой терапии сохранялись мочевой синдром, явления почечной недостаточности. Течение васкулита было расценено как рефрактерное. Принято решение направить пациента в антицитокиновый центр СПб МАПО с целью решения вопроса о проведении биологической анти-В-клеточной терапии. В марте 2014 г. выполнены 2 введения ритуксимаба 1000 мг. В качестве поддерживающей терапии назначены азатиоприн 100 мг/сут. и преднизолон 10 мг/сут. Клинически была достигнута ремиссия. В конце 2014 г. проходил стационарное обследование и лечение в нефрологическом отделении СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. На амбулаторном этапе по рекомендации врача отменен азатиоприн, постепенно снижалась доза преднизолона до 5 мг/сут. (в июле 2015 г.).

С 1.08.2015 г. – подъем температуры до фебрильных цифр, боль в подлопаточной области справа, усиливающаяся при глубоком вдохе, сухой кашель. 3.08.2015 госпитализирован в клинику ВПТ с диагнозом: «Внебольничная пневмония», начата антибактериальная терапия. При дальнейшем обследовании по данным КТ ОГК 6.08.2015: КТ-признаки абсцессов (дренированных) нижней доли правого легкого, воспалительных изменений костальной плевры на уровне нижней доли. Вентиляционные и интерстициальные из-

менения в нижних долях легких. Аортокоронаросклероз. В ходе обследования очаг деструкции в легочной ткани расценен как прогрессирование системного васкулита. Показания к выполнению инвазивных дренирующих операций отсутствовали. С 14 по 31.08.2015 пациент находился в клинике ВПТ с диагнозом: «АНЦА-ассоциированный васкулит с поражением легких, почек, суставов, нервной системы, анемия, лихорадка, активность 2–3 ст. ФНС 1 ст. ХБП 4 ст.». Проведена пульс-терапия солумедролом №3 с последующим переходом на пероральный преднизолон 40 мг/сут. Пациенту также проводился курс антибактериальной терапии: ванкомицин 1000 мг/сут., левофлоксацин 200 мг/сут. На фоне терапии достигнута положительная динамика в виде нормализации температуры тела, снижения активности воспалительного процесса (уменьшение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка нарастания уровня гемоглобина). Однако по данным КТ ОГК от 19.08.2015 отмечалась отрицательная динамика в виде появления жидкости в правой плевральной полости и увеличения размеров абсцессов. 21.08.2015 выполнена плевральная пункция, эвакуировано 700 мл экссудата. На контрольной КТ ОГК 24.08.2015 данных за наличие жидкости не получено. В клинике ВПТ пациент консультирован нефрологом, фтизиатром, торакальным хирургом; рекомендовано исключение туберкулезного процесса. Выполнен ряд обследований крови и смывов бронхиального дерева с целью исключения туберкулезного поражения легких, данных за туберкулез не получено.

При очередном поступлении в клинику ФТ 11.11.2015 для проведения биологической терапии ритуксимабом предъявлял жалобы на общую слабость, недомогание, периодические головные боли, кровянистые корки в носу. Находился на поддерживающей терапии азатиоприном 100 мг/сут. и преднизолоном 20 мг/сут. На момент поступления в клинику у пациента наблюдались умеренное отделяемое

из носовых ходов, небольшое количество кровянистых корочек. На коже ногтевых фаланг 2–4 пальцев кистей умеренный отек, гиперемия, участки шелушения кожных покровов. Гипотрофия мышц верхних и нижних конечностей. Перкуторно отмечалось притупление легочного звука ниже угла лопатки справа, аускультативно – жесткое дыхание, в нижних отделах обоих легких ослабленное, единичные крепитирующие хрипы. Лабораторно в гемограмме обращала на себя внимание лейкопения ($1,69 \times 10^9/\text{л}$), анемия легкой степени тяжести (гемоглобин – 93 г/л, полихромазия, базофильная зернистость эритроцитов), тромбоцитопения 1 степени ($125 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ – 46 мм/час. В биохимическом анализе крови выявлено повышение показателей азотистого обмена (креатинин – 207,2 мкмоль/л, мочевины – 16,9 ммоль/л), скорость клубочковой фильтрации – 26 мл/мин., гипопротейнемия (57,1 г/л), гипоальбуминемия (34,7 г/л). В общем анализе мочи отмечались протеинурия 0,33 г/л, минимальная лейкоцитурия, микрогематурия. С целью уточнения генеза гематологических нарушений выполнены стерильная пункция, исследование крови на антитела к тромбоцитам и лейкоцитам, данных, свидетельствующих о заболевании крови, не получено. Для оценки иммунного статуса выполнена развернутая иммунограмма: на фоне лейкопении и абсолютной лимфопении отмечается снижение абсолютного числа основных субпопуляций Т- и НК-клеток. В то же время анализ процентного содержания Т-клеток свидетельствует об активации как Т-хелперов, так и Т-ЦТЛ, что проявляется ростом процента общих Т-клеток ($\text{CD}3^+ = 91,5\%$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($\text{CD}3^+\text{CD}8^+ = 36,8\%$), активированных $\text{CD}25^+-(\text{CD}3^+\text{CD}25^+ = 25\%)$ и HLA-DR^+ -Т-лимфоцитов ($\text{CD}3^+\text{HLA-DR}^+ = 43\%$), активированных цитотоксических $\text{CD}38^+$ -Т-лимфоцитов ($\text{CD}3^+\text{CD}8^{\text{bright}}\text{CD}38^+ = 22,9\%$). Наряду с этим наблюдается активация НК-клеток, что подтверждается увеличением процента активированных $\text{CD}38^+\text{NK}$ -клеток ($\text{CD}3-$

$\text{CD}8^{\text{dim}}\text{CD}38^+ = 36,5\%$). При оценке В-лимфоцитов выявлен выраженный вторичный В-клеточный иммунодефицит, характеризующийся резким снижением количества всех субпопуляций В-лимфоцитов. Концентрация иммуноглобулинов классов А, М, G, уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови – в пределах нормы. Также выполнено определение уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови и культуре лимфоцитов: выявлена повышенная спонтанная продукция ИЛ-6 (474 пг/мл при норме 30–280 пг/мл). На контрольной КТ ОГК: в нижней доле правого легкого в S6, S10 по ходу утолщенной костальной плевры до 4 мм сохраняются 2 полостных образования, одно из них 2-камерное, неправильной формы с неровными бугристыми контурами, в динамике с уменьшением толщины стенок до 1–2 мм, размеры образований несколько увеличились до $20 \times 44 \times 26$ мм (ранее – $18 \times 45 \times 21$ мм), $17 \times 20 \times 34$ мм (ранее – $14 \times 18 \times 28$ мм). Внутренний контур фестончатый, в полости определяется газ без формирования уровней жидкостей (дренированы), к образованиям подходят субсегментарные бронхи с выражено утолщенными стенками. Периферическая легочная ткань несколько уплотнена. Пневматизация легочной ткани в нижних долях легких снижена по типу «матового стекла» с утолщением междольковых перегородок. В S 1/2, 6 левого легкого сохраняются очаговые уплотнения легочной ткани диаметром до 3 мм (прежними) фиброзного генеза. В остальных сегментах легких очаговые и инфильтративные изменения не выявлены. Ход и проходимость трахеи, главных, долевых, сегментарных бронхов не нарушены, стенки бронхов диффузно утолщены. Свободной жидкости в плевральных полостях нет. Внутригрудные и подмышечные лимфатические узлы не увеличены. Заключение: КТ-признаки абсцессов (дренированных) нижней доли правого легкого, воспалительных изменений костальной плевры на уровне нижней доли. Вентиляционные и интерстициальные изменения в нижних долях легких. Очаговые из-

менения в верхней доле левого легкого. Аортокоронаросклероз. По сравнению с данными КТ от 7.10.2015: отрицательная динамика за счет некоторого увеличения размеров полостных образований в нижней доле правого легкого.

По рекомендации торакального хирурга выполнены повторная фибробронхоскопия (ФБС) и анализ промывных вод бронхов на микобактерии туберкулеза (МБТ) (методом РТ-ПЦР – ДНК *M. tub Complex* не обнаружены, микроскопия люминесцентная – МБТ не выявлены). Пациенту проводились инфузионно-метаболическая терапия, терапия иммуноглобулинами: иммуноглобулин (иммуноглобулин человека нормальный) 150 мл (7,5 г) в/в капельно №5; р-р Вессел-Дуэ-Ф 20 мл в/в капельно №10. При достижении уровня лейкоцитов 4×10^9 /л назначен методжект п/к 10 мг/нед. После консультации фтизиатра по результатам КТ, ФБС и анализа промывных вод бронхов на МБТ данных, свидетельствующих о на-

личии туберкулеза, у пациента не получено, противопоказаний к проведению ГИБТ, в частности тоцилизумабом, не выявлено. Пациенту выполнено введение 800 мг тоцилизумаба. Инфузию перенес удовлетворительно, осложнений, побочных эффектов не было. В последующем выполнено еще 2 введения тоцилизумаба с периодичностью 1 раз/мес. На фоне терапии у пациента достигнута положительная клиническая динамика заболевания в виде уменьшения одышки, отсутствия лихорадки, снижения интенсивности суставного и кожного синдромов. Лабораторно нормализовался уровень лейкоцитов, повысился уровень показателей красной крови и тромбоцитов (при выписке эритроциты – $3,47 \times 10^{12}$ /л, Нв – 100 г/л, тромбоциты – 105×10^9 /л, лейкоциты – $4,83 \times 10^9$ /л), повысился уровень общего белка (общий белок – 72,3 г/л, альбумин – 44,5 г/л, глобулины – 27,8 г/л), показатели азотистого обмена и уровень протенинури сохранялись прежними.

Пациент выписан для продолжения лечения амбулаторно.

В настоящее время пациент получает метотрексат 15 мг/нед. и преднизолон 20 мг/нед. (с планируемыми постепенным снижением дозы ГКС до минимальной поддерживающей), а также тоцилизумаб 800 мг/мес.

Особенности данного клинического случая:

- поздний дебют заболевания;
- относительно благоприятное течение болезни;
- опыт успешного применения 2-х ГИБП (анти-В-клеточная терапия ритуксимабом и антагонистом ИЛ-6 тоцилизумабом);
- выраженное подавление В-клеточного иммунитета после введения мабтеры с компенсаторной гиперактивацией Т-клеточного иммунитета и гиперпродукцией ИЛ-6;
- положительный эффект от применения ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба у пациента с ГПА. ■

Список литературы

1. Бекетова Т.В., АНЦА-ассоциированные системные васкулиты / под ред. акад. РАН Е.Л. Насонова. – М., 2014.
2. Lima A.M., Torraca P.F.S., Rocha S.P. et al. Granulomatosis with polyangiitis, a new nomenclature for Wegener's Granulomatosis – case report // *An Bras Dermatol.* – 2015. – Vol. 90 (3 Suppl 1). – P. 101–103. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153455>.
3. Антипова В.Н., Шлыкова М.А., Солодовникова Л.В., Смитиенко И.О. Системные васкулиты: наблюдения из практики // *Современная ревматология.* – 2015. – №3. – С. 26–29.
4. Бекетова Т.В. Асимптомное течение поражения легких при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) // *Научно-практическая ревматология.* – 2014. – №52 (1). – С. 102–104.
5. Мухин Н.А., Новиков П.И., Моисеев С.В. и др. Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биологических препаратов при различных ревматических заболеваниях – опыт многопрофильного терапевтического стационара // *Научно-практическая ревматология.* – 2013. – №51 (2). – С. 138–144.
6. Новиков П.И., Моисеев С.В., Кузнецова Е.И. и др. Изменение клинического течения и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): результаты 40-летнего наблюдения // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2014. – №23 (1). – С. 32–37.
7. Бекетова Т.В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения // *Научно-практическая ревматология.* – 2012. – №50 (6). – С. 19–28.
8. Новиков П.И., Моисеев С.В. Рекомендации Британского ревматологического общества / Британской ассоциации ревматологов по лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов у взрослых // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2014. – №23 (5). – С. 97–104.
9. Ruth M.T., Charles D.P. Current and future prospects in the management of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) // *Therapeutics and Clinical Risk Management.* – 2014. – Vol. 10. – P. 279–293.
10. Бекетова Т.В., Александрова Е.Н., Новоселова Т.М. и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА) // *Научно-практическая ревматология.* – 2014. – №52 (2). – С. 147–158.
11. Berti A., Cavalli G., Campochiaro C. et al. Interleukin-6 in ANCA-associated vasculitis: Rationale for successful treatment with tocilizumab // *Semin Arthritis Rheum.* – 2015 Aug. – Vol. 45 (1). – P. 48–54. Doi: [10.1016/j.semarthrit.2015.02.002](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.02.002).

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ. Ревматология», №3, 2016 г., стр. 204–208.

Как вести больного ревматоидным артритом после достижения ремиссии?



Д.Е. Каратеев
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва

В статье рассматривается весьма актуальная проблема оптимизации ведения больных ревматоидным артритом (РА), достигших состояния ремиссии (или стойко низкой активности болезни) на фоне терапии с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Проанализированы результаты исследований BeSt, OPTIMA, HIT HARD, ACT-RAY, AVERT, PRESERVE, RETRO, PRIZE, DRESS, HOPEFUL-2, HONOR, данные регистров NinJa и CORRONA, а также опыт, полученный при лечении псориаза, в отношении таких важных в практическом плане вопросов, как: возможность отмены ингибиторов фактора некроза опухоли α и ГИБП с иными механизмами действия, возможность отмены всей противовоспалительной терапии, снижение дозы ГИБП как альтернатива полной отмене или ступень на пути к отмене ГИБП, повторное назначение и «прерывистое лечение» ГИБП, значение глубины подавления воспалительной активности для решения вопроса о возможности отмены ГИБП. На основе полученных к настоящему времени результатов можно заключить, что при РА вероятно успешное снижение дозы, а в некоторых случаях – и полная отмена ГИБП. Такая возможность, по-видимому, связана с глубиной ремиссии. У пациентов с рецидивом активности болезни повторное назначение ГИБП, как правило, приводит к быстрому улучшению. Наиболее оптимистичными выглядят результаты исследований этанерцепта.

Ключевые слова: ремиссия, генно-инженерные биологические препараты, ревматоидный артрит, псориаз, снижение дозы, отмена терапии, ингибиторы фактора некроза опухоли α , этанерцепт, абатацепт, адалимумаб, тоцилизумаб, инфликсимаб.
D.E. Karateev

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

How should a patient with rheumatoid arthritis behave after achievement of remission?

The paper considers the very urgent problem of optimization of the management of rheumatoid arthritis (RA) patients who have achieved remission (or persistent low disease activity) during therapy using biologicals. It analyzes the results of BeSt, OPTIMA, HIT HARD, ACT-RAY, AVERT, PRESERVE, RETRO, PRIZE, DRESS, HOPEFUL-2, and HONOR studies, the data of NinJa and CORRONA registries, and the experience gained in treating psoriasis concerning practically important issues, such as whether tumor necrosis factor- α inhibitors and biologicals with other mechanisms of action can be discontinued; whether the whole anti-inflammatory therapy can be stopped; whether the dose of biologicals can be reduced as an alternative to complete discontinuation or as a step to discontinue biologicals; whether repeated or intermittent therapy with biologicals can be used; what value of the depth of suppression of inflammatory activity is in solving the problem of whether biologicals can be discontinued. The current results may lead to the conclusion that in RA the dose of biologicals may be successfully reduced and, in some cases, the latter may be completely discontinued. This possibility seems to be associated with the depth of remission. Repeated use of biologicals generally gives rise to prompt improvement in patients with a recurrent disease-activity rebound. The results of a trial of etanercept are most optimistic. Re-treatment with biologicals generally provides fast improvement in patients with a relapse of disease activity. The results of the trials of etanercept are most optimistic.

Keywords: remission, biologicals, rheumatoid arthritis, psoriasis, dose reduction, therapy discontinuation, tumor necrosis factor- α inhibitors, etanercept, abatacept, adalimumab, tocilizumab, infliximab.

Достижение ремиссии или как минимум низкой активности заболевания (НАЗ) при ревматоидном артрите (РА) является основной целью лечения согласно международным принципам «Лечения до достижения цели» («Treat to target» – T2T) [1] и отражено в международных и российских клинических рекомендациях [2, 3]. При условии активного применения современных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (MT), и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) достижение этих целей вполне реально, особенно в ранней стадии болезни [4]. Вместе с тем в настоящее время существует парадигма неопределенно длительного применения иммуномодулирующих препаратов для сохранения контроля над активностью болезни. В условиях, когда для достижения ремиссии



назначение дорогостоящей биологической терапии, в зависимости от тяжести контингента, требуется 30–60% больных [4], многолетнее проведение лечения сопряжено с огромной экономической нагрузкой на общество. Кроме того, необходимо учитывать, что, используя стандартную схему комбинации синтетического БПВП и ГИБП, мы фактически длительное время держим пациента в состоянии более или менее выраженной иммуносупрессии. Несмотря на благоприятные в целом отдаленные результаты терапии ГИБП, нельзя списывать со счетов повышение частоты инфекций и некоторых онкологических заболеваний.

Поэтому в последнее время вопросы оптимизации ведения больных РА (особенно если учесть, что РА является общепринятым заболеванием – моделью для других ревматических болезней, как это происходит с рекомендациями T2T) привлекают все больше внимания [5]. В первую очередь речь идет о возможности снижения дозы и отмены ГИБП с сохранением состояния ремиссии («безбиологическая ремиссия»). Далее может стоять вопрос о полной отмене всей противоревматической терапии («безлекарственная ремиссия», или «treatment holiday») [6]. Этот вопрос принципиально решается положительно как в рекомендациях EULAR, так и в проекте российских рекомендаций [2, 3]. В то же время конкретная тактика оптимизации терапии не определена. Ухудшающаяся ситуация в мировой экономике подстегивает интерес к этой теме, возможная экономия средств за счет снижения дозы и отмены ГИБП оценивается в 3500–6000 евро на одного пациента [7].

На самом деле сложная тема оптимизации ведения больного РА после достижения ремиссии распадается на целый ряд более частных вопросов, каждый из которых требует специального изучения:

- возможность отмены ГИБП: ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) и ГИБП

с иными механизмами действия;

- возможность отмены всей противовоспалительной терапии;
- снижение дозы ГИБП как альтернатива полной отмене или ступень на пути к отмене ГИБП;
- повторное назначение и «прерывистое лечение» ГИБП;
- значение глубины подавления воспалительной активности для решения вопроса о возможности отмены ГИБП.

Целый ряд исследований посвящен изучению подходов к решению этих вопросов.

Отмена ГИБП иФНО α

Наиболее изучен вопрос о возможности отмены иФНО α . Систематический обзор, опубликованный в 2013 г. [8], включил данные избранных по принятым авторами критериям 10 публикаций (из 270 рассмотренных) и показал большой разброс исходных параметров и результатов: частота успешной (без обострения) отмены иФНО α составляла от 24 до 81% случаев при средней длительности сохранения ранее достигнутого эффекта от 15 нед. до 17 мес.

Одним из первых рандомизированных клинических исследований (РКИ), затрагивавших проблему отмены ГИБП, было знаменитое исследование BeSt (аббревиатура от голландского «Behandel Strategieën» – стратегия лечения), в котором у 508 больных ранним РА сравнивали четыре различных динамических стратегии лечения [9–11]. Одна из групп с самого начала получала комбинированную терапию метотрексатом (МТ) и инфликсимабом (ИНФ), кроме того, пациенты могли быть переключены на ИНФ на более поздних этапах исследования. Таким образом, всего на разных этапах 229 пациентов получали комбинацию ИНФ + БПВП, из них отмена ИНФ на фоне ремиссии проводилась у 104 (45,4%) больных. У 54 (52%) из 104 больных после отмены ИНФ длительно сохранялась НАЗ, у

остальных 50 потребовалось повторное назначение ИНФ в среднем через 17 мес.

В одном из самых крупных РКИ ОПТИМА [12] оценивали эффективность и возможность отмены адалимумаба (АДА) у больных ранним РА. В исследовании изначально было рандомизировано 1032 больных РА. На втором этапе исследования через 1 год у 66% пациентов сохранялась ремиссия (DAS28) после отмены АДА против 86% без отмены препарата ($p < 0,05$).

В исследовании HIT HARD [13], в которое было включено 172 больных с ранним (<1 года) РА, не получавших ранее БПВП, проводилась рандомизация в 2 группы: либо МТ 15 мг/нед. + АДА 40 мг/2 нед., либо МТ 15 мг/нед. + плацебо. К концу 24 нед. лечения ремиссии по индексу DAS28 достигли 47,9% больных на МТ + АДА и 29,5% на МТ + плацебо ($p < 0,05$). После 24 нед. лечения АДА был отменен (обе группы оставались на МТ до 48 нед.). К 48 нед. частота ремиссии уменьшилась у пациентов, получавших МТ + АДА (42,4%), и увеличилась (36,8%) на монотерапии МТ ($p < 0,05$). Рентгенологическое прогрессирование оставалось достоверно менее выраженным в группе комбинированной терапии.

В небольшом шведском исследовании, проведенном по открытому рандомизированному протоколу [14] у 31 больного РА, находившегося в ремиссии (DAS28-СОЭ <2,6) на комбинации АДА + МТ продолжали прежнюю комбинированную терапию либо назначали монотерапию МТ. Через 28 нед. ремиссия сохранялась у 94% больных, получавших комбинированную терапию, и у 33% больных, переведенных на монотерапию МТ ($p = 0,001$).

Многоцентровое рандомизированное открытое исследование было проведено в Японии и Корее [15]. Больные РА (длительность заболевания <5 лет) с умеренной активностью заболевания на фоне лечения МТ получали либо монотерапию МТ, либо комбинацию этанерцепта (ЭТЦ) + МТ (период 1) в течение 12 мес. Пациенты,

которые достигли стойкой ремиссии (DAS28 <2,6) через 6 и 12 мес. в группе ЭТЦ + МТ, были рандомизированы в 2 группы, продолжившие или прекратившие лечение ЭТЦ в течение 12 мес. (период 2). В общей сложности 222 пациента были включены в 1-й период, клиническая ремиссия была достигнута у 67,5 и 17,9% больных в группах ЭТЦ + МТ и монотерапии МТ соответственно. Во 2-м периоде у 87,5 и 53,6% пациентов, которые продолжили терапию ЭТЦ или прекратили ее соответственно, наблюдалась клиническая ремиссия. Исходный уровень активности заболевания и наличие сопутствующих заболеваний влияли на поддержание ремиссии после прекращения терапии ЭТЦ.

Результаты отмены ГИБП в реальной практике разноречивы. По данным японского регистра NinJa [16], из 1037 больных, достигших клинической ремиссии на терапии с применением ГИБП, попытка отмены ГИБП с сохранением базисной терапии МТ или другими синтетическими БПВП предпринималась у 46 (4,4%). Частота активизации РА после отмены ГИБП составила 67,4% через 1 год и 78,3% через 2 года.

В то же время в американском регистре CORRONA [17] из 717 больных, у которых были отменены ГИБП, у 73,4% улучшение сохранялось >12 мес. и у 42,2% – 24 мес. Слабыми сторонами этого исследования являются, во-первых, то, что учитывалось не только сохранение НАЗ или ремиссии, но и просто снижения активности РА, и, во-вторых, определенные сложности в трактовке ведения больных: например, 41,8% получали монотерапию иФНОα и др.

Объединенные данные [18] этих двух регистров с использованием общих критериев оценки показали, что, несмотря на существенные различия в числе больных РА, находившихся в состоянии ремиссии на ГИБП (6263 – в CORRONA и 744 – в NinJa), среди пациентов, прекративших терапию ГИБП, только у 10,0% в CORRONA и у

11,8% в NinJa сохранилась ремиссия при наблюдении до 5 лет. Более высокая частота эффективной отмены ГИБП была ассоциирована с меньшей длительностью болезни (в обоих регистрах), а также с исходно более низкой активностью заболевания и применением МТ (в регистре CORRONA).

Отмена ГИБП с иными механизмами действия

В исследовании АСТ-RAY [19] сделана попытка оценить результаты отмены тоцилизумаба (ТЦЗ), а затем и синтетических БПВП у больных, находящихся в состоянии стойкой клинической ремиссии (DAS28-СОЭ <2,6 на протяжении 2 последовательных визитов в течение 12 нед.) после 1 года терапии. Из 556 первоначально рандомизированных пациентов 472 закончили 52 нед. наблюдения. У 238 (50,4%) из них была возможна отмена ТЦЗ с сохранением ремиссии, но лишь 5,9% достигли безлекарственной ремиссии. У большинства больных, у которых ТЦЗ был отменен (84,0%), в течение 2–4 мес. возникло обострение, но они хорошо ответили на повторное назначение препарата. У всех больных рентгенологическое прогрессирование оставалось минимальным.

В исследовании японских ревматологов [20] был включен 51 больной, который получал терапию МТ и абатацептом (АБЦ) и у которого развилась клиническая ремиссия (DAS28-СРБ <2,3). У 34 больных АБЦ был отменен, а 17 продолжили комбинированную терапию АБЦ + МТ. Через 52 нед. 22 из 34 больных (64,7%) оставались без терапии ГИБП, частота сохранения ремиссии у них была недостоверно ниже, чем у больных, продолжавших комбинированную терапию (41,2 и 64,7% соответственно; $p=0,144$), хотя у них было достоверно выше абсолютное значение DAS28-СРБ к 52 нед. (2,9 против 2,0; $p=0,012$). Обе группы были сравнимы по функциональному индексу HAQ (0,6 в обоих случаях; $p=0,920$), среднему значению изменения общего счета Шарпа (Δ TSS;

0,80 против 0,32; $p=0,374$) и числу больных с «рентгенологической ремиссией» (Δ TSS $\leq 0,5$) к концу наблюдения (64,3% против 70,6%; $p=0,752$).

Отмена всей противовоспалительной терапии

В исследовании BeST [10, 11] делалась попытка полной отмены всей терапии и достижения безлекарственной ремиссии, которая оказалась возможной максимально у 19% пациентов при продолжительности около 20 мес. Однако в целом исследование BeST в связи с особенностями протокола (значительное количество различных вариантов коррекции терапии на разных этапах наблюдения) не дает четкого ответа на вопрос, насколько реальна безлекарственная ремиссия.

Этому вопросу было посвящено РКИ AVERT [21]. 351 больной с ранним активным РА был рандомизирован в 3 группы: 1) комбинированная терапия подкожным АБЦ 125 мг/нед. + МТ; 2) монотерапия АБЦ 125 мг/нед.; 3) монотерапия МТ. Длительность лечения составила 12 мес. У пациентов, достигших НАЗ (DAS28 <3,2), на 12-м месяце наблюдения отменяли всю терапию РА. В фазу отмены терапии вошли 70,6% больных из 1-й группы, 56,9% из 2-й группы и 62,9% из 3-й группы. В 1-й группе по сравнению с 3-й ремиссия (DAS28-СРБ <2,6) была достигнута в 60,9% случаев по сравнению с 45,2% ($p=0,010$) в течение 12 мес., а после отмены лечения сохранилась в 14,8% случаев по сравнению с 7,8% ($p=0,045$) через 12 и 18 мес. Ремиссия была достигнута на монотерапии АБЦ (2-я группа) в 42,5% случаев к 12 мес. и сохранилась у 12,4% больных через 12 и 18 мес. наблюдения.

Таким образом, исследование AVERT, с одной стороны, продемонстрировало в двойном слепом РКИ принципиальную возможность развития безлекарственной ремиссии при разных схемах терапии с применением МТ и ГИБП, но, с другой стороны, у подавляющего



большинства пациентов ремиссия не сохранилась в течение года.

Сравнение результатов отмены и снижения дозы БПВП и ГИБП

Опыт применения синтетических противовоспалительных препаратов показывает, что снижение дозы (с возможной последующей отменой) более надежно гарантирует сохранение результатов терапии, чем резкая одномоментная отмена. Наиболее яркий и общеизвестный пример в этом отношении – ступенчатое снижение дозы и постепенная отмена глюкокортикоидов (ГК). В связи с этим логичны попытки применить подобный подход к ГИБП. Тем более, что даже умеренное снижение дозы ГИБП при сохранении НАЗ или ремиссии приводит к очень существенной экономии средств. В ряде исследований сравниваются результаты снижения дозы ГИБП и полной их отмены.

В исследовании PRESERVE [22] 834 больных с РА получали МТ + ЭТЦ 50 мг/нед. Те из них, кто достигли НАЗ по DAS28, на 36-й неделе были рандомизированы в 3 группы: 1) МТ + ЭТЦ 50 мг/нед.; 2) МТ + ЭТЦ 25 мг/нед.; 3) МТ + плацебо (отмена ЭТЦ). К 88-й неделе 82,6; 79,1 и 42,6% больных из 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно достигали НАЗ. Таким образом, в группах больных, продолжавших получать ЭТЦ в полной и сниженной вдвое дозе, достоверно чаще сохранялось достигнутое улучшение, чем у тех, у кого ЭТЦ был полностью отменен. Существенных различий между группами с разными дозами ЭТЦ не было.

В исследовании RETRO [23] проанализированы результаты продолжения терапии, снижения дозы и отмены БПВП у больных, достигших стойкой ремиссии по индексу DAS28 (продолжительностью не менее 6 мес). В исследовании включен 101 больной, при этом 82,2% получали МТ, 9,9% – другие БПВП и 40,6% – ГИБП. Пациенты были рандомизированы в три группы: 1) продолжение терапии;

2) снижение дозы препаратов на 50%; 3) отмена всей терапии через 6 мес. Первичной конечной точкой было сохранение устойчивой ремиссии в течение 12 мес. В результате суммарно у 66,3% больных сохранялось состояние ремиссии в течение 12 мес., в то время как у 33,7% наблюдался рецидив. Частота рецидивов была различной в трех группах: 15,8% в 1-й группе, 38,9% во 2-й группе и 51,9% в 3-й группе ($p < 0,001$). Продолжение терапии оказалось достоверно лучше в отношении сохранения ремиссии по сравнению со снижением дозы ($p < 0,05$) и отменой препаратов ($p < 0,01$). Положительный тест на антицитруллиновые антитела также был ассоциирован с повышением риска рецидива активности РА ($p < 0,05$).

Снижение дозы ГИБП с последующей отменой

В исследовании PRIZE [24] в первой фазе 306 больным ранним РА, не получавшим ранее МТ, была назначена комбинация МТ + ЭТЦ 50 г/нед. Достигшие ремиссии по DAS28 193 больных вошли в двойную слепую фазу и были рандомизированы на 3 варианта терапии: 1) МТ + ЭТЦ в сниженной до 25 мг/нед. дозе; 2) отмена ЭТЦ и продолжение терапии МТ; 3) плацебо (полная отмена всей терапии). Эта фаза исследования продолжалась 39 нед., после чего больные, сохранившие низкую активность РА по DAS28 ($n=131$), перешли в 3-ю фазу исследования, которая состояла в полной отмене всего лечения с наблюдением вплоть до 65-й недели. В результате через 39 нед. ремиссия сохранилась у получавших МТ + ЭТЦ 25 мг/нед. в 63% наблюдений, монотерапию МТ в 40% и плацебо в 23% (различия достоверны во всех случаях, $p < 0,01$). К 65-й неделе после отмены всей терапии у 44%, получавших МТ + ЭТЦ 25 мг/нед., у 29%, получавших монотерапию МТ, и у 23% из группы плацебо сохранилась ремиссия, при этом различия были достоверны ($p < 0,05$) между группой комбинированной терапии и плацебо, а между комби-

нированной терапией и монотерапией МТ различия были незначимы.

Весьма интересны недавно опубликованные результаты открытого рандомизированного сравнительного исследования DRESS [25]. В исследование было включено 180 больных РА, леченных ЭТЦ либо АДА в течение как минимум 6 мес. и достигших низкой активности болезни. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: продолжившие терапию в стандартной дозе ($n=59$) и подвергшиеся снижению суммарной дозы ГИБП путем увеличения промежутков между инъекциями ($n=121$). Увеличение промежутков между введениями осуществлялось пошагово. Для АДА шаги были следующими: 1) 40 мг каждый 21 день; 2) 40 мг каждые 28 дней и 3) отмена. Шаги для ЭТЦ: 1) 50 мг каждые 10 дней; 2) по 50 мг каждые 14 дней и 3) отмена. В случае обострения лечение прежним препаратом возобновлялось с применением последнего эффективного интервала между инъекциями; если обострение при этом сохранялось, интервал введения уменьшался до наиболее короткого, зарегистрированного для данного препарата; если и при этом активность РА сохранялась, проводилось переключение на другой ГИБП. Делалась только одна попытка снижения дозы, в случае развития обострения никаких дальнейших попыток увеличения промежутков между инъекциями не предпринималось.

В результате частота достижения ремиссии по DAS28 в группе со стандартными дозами и в группе со снижением дозы составила 81 и 60% соответственно к 9 мес. лечения (различия достоверны, $p < 0,01$) и 80 и 71% к 18 мес. лечения (различия недостоверны, $p > 0,05$). При использовании рекомендованных ACR/EULAR в 2011 г. качественных Boolean частота достижения ремиссии к 9 мес. составила 29% в группе со стандартными дозами и 18% в группе со снижением дозы (различия недостоверны, $p > 0,05$), к 18 мес. – 41 и 24% соответствен-

но (различия достоверны, $p < 0,05$). Кумулятивная частота обострений за 18 мес. составила 73% в группе со снижением дозы и 27% в группе со стандартными дозами ($p < 0,001$). Серьезные обострения (которые определяли как повышение DA28-CRB на 1,2 балла длительностью не менее 3 мес., несмотря на изменения терапии) по частоте достоверно не различались: 12% в группе со снижением и 10% в группе со стандартными дозами.

Повторное назначение и «прерывистое лечение» ГИБП

Указания на эффективность и относительную безопасность повторного назначения ранее отмененного ГИБП («re-treatment») имеются в ряде исследований по отмене ГИБП при РА. Еще исследование BeST [11] продемонстрировало принципиальную возможность повторного назначения иФНОα (ИНФ) при активизации РА после отмены ГИБП. Возможность эффективного восстановления результатов лечения после повторного назначения ТЦЗ была показана в исследовании АСТ-RAY [19], о чем говорилось выше. Частота повторного достижения НАЗ или ремиссии при РА после возобновления терапии ГИБП, по данным обзора [8], составила 70–87%.

В то же время на модели РА данных о повторном лечении ГИБП пока мало. Хороший урок можно извлечь из опыта применения иФНОα при другой иммуновоспалительной патологии – псориазе. В отличие от ревматологов, оказавшихся более консервативными, дерматологи широко экспериментируют с различными незарегистрированными («off label») режимами дозирования ГИБП [26]. В первую очередь это касается ЭТЦ, включая схемы с заранее предусмотренной отменой препарата после достижения выраженного улучшения (чаще всего через 12 нед.) и повторным его назначением при ухудшении – «прерывистое лечение» («interrupted treatment»).

Крупное исследование [27] было проведено американскими дерматологами: 2546 больных псориазом получали непрерывное лечение ЭТЦ 50 мг 2 раза в неделю в течение 12 нед., а затем продолжали терапию ЭТЦ 50 мг один раз в неделю либо в непрерывном режиме ($n=1272$), либо по прерывистой схеме повторными курсами по 12 нед. ($n=1274$) с перерывами на 12 нед. К 12-й неделе наблюдения в обеих группах частота ответа на терапию была сопоставимо высокой: 71,3% при непрерывном и 72,0% при «прерывистом лечении». Тем не менее доля ответивших на лечение на 24-й неделе была выше в группе непрерывной терапии, чем в группе прерывистого лечения (71,0% против 59,5%; $p < 0,0001$).

В недавнем ретроспективном исследовании [28] в течение 3 лет наблюдали когорту больных псориазом ($n=77$), получавших по непрерывной или прерывистой схеме лечение ГИБП (47 – АДА, 30 – ЭТЦ) в условиях клинической практики. В группе АДА 21 (55,3%) пациент получал прерывистую терапию и 26 (44,7%) – непрерывную, в группе ЭТЦ – 9 (30%) и 21 (70%) соответственно. Оценивали частоту рецидивов, которые определяли как повышение индекса PGA (≥ 3 ; общая оценка пациентом). Частота эпизодов ухудшения в группах непрерывного и прерывистого лечения составила 19,2% против 33,3% для АДА ($p=0,27$) и 42,9 против 55,6% для ЭТЦ ($p=0,52$). Относительный риск рецидива при прерывистой терапии по сравнению с непрерывной для АДА – 1,73 (0,64–4,68; $p=0,27$) и для ЭТЦ – 1,30 (0,60–2,79; $p=0,52$).

Имеются также публикации, в которых описано повторное назначение ЭТЦ у больных, незапланированно прерывавших лечение.

Открытое проспективное исследование [29] включало 20 пациентов с умеренным и тяжелым папулезно-бляшечным псориазом, которые первоначально получали ЭТЦ, после чего лечение прерывалось по разным причинам и ЭТЦ назначали повторно по 50 мг/нед. в течение 12 нед. Результаты были

хорошими: к 12 нед. повторного лечения ЭТЦ 65% больных достигли значений индекса PGA ≤ 2 и 40% PGA ≤ 1 . Серьезных нежелательных реакций (НР) не было.

В многоцентровом открытом исследовании, проведенном в Испании [30] среди 444 больных псориазом, получавших ЭТЦ, у 348 (79,4%) наблюдались отмены лечения по разным причинам, как правило, в течение первых 6 мес. У 163 больных, которым препарат назначали повторно, хороший ответ на терапию PASI75 через 6 мес. наблюдения достигнут в 76,1% случаев. Частота НР была сопоставима с таковой иФНОα, не зарегистрировано случаев туберкулеза, других оппортунистических инфекций, демиелинизирующих заболеваний.

Таким образом, исследования, посвященные повторному назначению ЭТЦ после запланированных или внеплановых перерывов в лечении, показывают достаточно высокую эффективность и безопасность назначения этого иФНОα при развитии обострения у больных с псориазом. Перенесение (хотя бы частичное) этого опыта на РА и другие ревматические болезни представляется вполне возможным. По крайней мере, нет оснований считать, что результаты повторного лечения ЭТЦ (а возможно, и другими ГИБП) должны существенно отличаться в отношении безопасности.

Значение глубины подавления воспалительной активности для решения вопроса о возможности отмены ГИБП

Эмпирически представляется логичным, что чем глубже подавляется воспалительная активность, тем более стойким должен быть эффект терапии. Ряд исследований касался этого важного вопроса.

Исследование NOPEFUL-2 [31] включало 220 больных РА, находившихся на комбинированной терапии АДА + МТ. В рамках открытого протокола у 114 больных АДА был отменен (переход на монотерапию МТ) и у 106 сохранена комбини-



рованная терапия. Среди больных, у которых в начале исследования наблюдалась НАЗ, в группе с отменой АДА низкая активность сохранялась достоверно реже, чем в группе без отмены АДА (80 и 97% соответственно; $p < 0,01$). В то время как в группе больных с ремиссией, определенной по DAS28-СРБ достаточно жестко ($\leq 2,0$), частота сохранения ремиссии суммарно составила 93%. Важно, что частота НР, особенно инфекций, была ниже в группе с отменой АДА.

В исследовании HONOR [32] 75 больных, достигших ремиссии (DAS28-СОЭ $< 2,6$) на фоне терапии МТ + АДА (не получавших ГК), были подразделены на 2 группы на основе согласия пациента: продолжившие комбинированную терапию ($n=23$) и согласившиеся на отмену АДА ($n=52$). Через 1 год при оценке ремиссии по DAS28 частота ее сохранения в группе комбинированной терапии (83%) была достоверно выше ($p=0,01$), чем в группе с отменой АДА (48%). В то же время при использовании индекса SDAI (более строгого в отношении ремиссии) различия были недостоверны (70 и 60% соответственно). При использовании более жесткой границы ремиссии по DAS28 ($< 1,98$) различия между группами с отменой и без отмены АДА также были недостоверны.

В регистровом исследовании [16] более низкие значения индекса активности CDAI, соответствующие ремиссии ($< 2,8$), были ассоциированы с более низким риском обострения после отмены ГИБП.

Все эти данные приводят к выводу о важности глубины ремиссии в отношении возможности отмены ГИБП.

Попытка использовать современные методики оценки глубины ремиссии для персонализации возможности отмены ГИБП была проведена в исследовании S. Alivernini и соавт. [33], включавшем 42 больных РА со стойкой клинической ремиссией (DAS $< 1,6$) на фоне терапии МТ + ГИБП (АДА 40 мг/2 нед. либо ЭТЦ 50 мг/нед.). Всем больным проводилось УЗИ суставов кистей и

стоп, 5-пункционная биопсия синовиальной оболочки коленного сустава, подтвердившая отсутствие активного синовита. В течение первых 3 мес. проводили снижение дозы ГИБП путем увеличения промежутков между введениями (АДА 40 мг 1 раз в 4 нед., ЭТЦ 50 мг 1 раз в 2 нед.). После снижения дозы ГИБП активизация РА наблюдалась у 53,8% больных, получавших АДА, и у 46,2% – ЭТЦ (различия недостоверны, $p=0,79$). По данным УЗИ, больные, у которых развилось обострение после снижения дозы ГИБП, имели более выраженное утолщение синовиальной оболочки, чем те, у кого сохранилась ремиссия. У пациентов, у которых отсутствовал активный синовит, определяемый по наличию энергетического доплеровского сигнала, ГИБП отменяли полностью, и больные оставались на монотерапии МТ. После полной отмены ГИБП в течение 6 мес. наблюдения из 29 больных только у 3 (10,3%) возникло обострение. У больных, у которых отсутствие активного синовита было подтверждено гистологически, обострений не было. Авторы делают вывод, что УЗИ суставов в динамике может быть полезным инструментом для отбора больных, у которых возможно длительное сохранение ремиссии после отмены ГИБП.

В рамках уже упомянутого исследования RETRO [23] показана возможность использования мультиплексного анализа биомаркеров [34] для прогнозирования рецидивов активности РА после снижения дозы и отмены ГИБП.

Заключение

На основе полученных к настоящему времени результатов в литературе формируется мнение, что у пациентов с большей глубиной ремиссии более вероятно успешное снижение дозы, а в некоторых случаях – и полная отмена ГИБП [35]. Это справедливо для пациентов как с ранним, так и с длительно текущим РА. Наиболее оптимистичными выглядят результаты исследований ЭТЦ. Авторы кохрановского

мета-анализа [36] сделали вывод, что снижение дозы ЭТЦ с 50 до 25 мг/нед. после периода низкой активности заболевания, длительностью от 3 до 12 мес., представляется столь же эффективным, как и продолжение лечения в стандартной дозе в отношении активности заболевания и функциональных результатов, при этом снижение дозы не имеет клинически значимого влияния на рентгенологическое прогрессирование. Полное прекращение терапии АДА и ЭТЦ уступает продолжению лечения этими препаратами в отношении активности заболевания, рентгенологических исходов и функции. Из-за ограниченности результатов в отношении ГИБП с иными, чем ингибирование ФНО, механизмами действия неясно, есть ли различия по такому параметру, как достижение безбиологической ремиссии, между различными ГИБП, что может быть определенным преимуществом при выборе терапии. Также создается впечатление [35], что у пациентов с рецидивом активности болезни повторное назначение биологической терапии, как правило, приводит к быстрому улучшению. Австрийскими учеными [37] предложен алгоритм ведения больных с ремиссией, основанный на принципах тщательного контроля активности болезни и подразумевающий первоначально снижение дозы ГИБП после достижения ремиссии/НАЗ, затем при отсутствии рецидива – полную отмену ГИБП и возобновление лечения при активизации РА. Алгоритм выглядит достаточно обоснованным, однако реальность его применения на практике требует доказательств.

Представляется необходимым расширенное обсуждение в ревматологическом сообществе актуальной проблемы оптимизации ведения больных РА и другими ревматическими заболеваниями, достигших ремиссии на фоне терапии ГИБП, особенно ввиду современной экономической ситуации. Следует ожидать публикаций, посвященных российскому опыту оптимизации ведения больных. ■

Список литературы

1. Smolen J., Aletaha D., Bijlsma J.W., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr; 69 (4): 631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
2. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with systemic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar; 73 (3): 492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
3. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология.* – 2014; 52 (5): 477–94.
4. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): Результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. *Научно-практическая ревматология.* – 2014; 52 (6): 607–14.
5. Каратеев Д.Е. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. *Современная ревматология.* – 2015; 9 (1): 84–92.
6. Hirata S., Tanaka Y. Combination therapy for early rheumatoid arthritis: a treatment holiday perspective. *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2015 Jan; 8 (1): 115–22. doi: 10.1586/17512433.2015.984689. Epub 2014 Nov 25.
7. Fautrel B., den Broeder A.A. De-intensifying treatment in established rheumatoid arthritis (RA): Why, how, when and in whom can DMARDs be tapered? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2015 Aug-Dec; 29 (4–5): 550–65. doi: 10.1016/j.berh.2015.09.006.
8. Navarro-Millan I., Sattui S.E., Curtis J.R. Systematic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* – 2013 Nov; 35 (11): 1850–61.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.09.015.
9. Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F., et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* – 2005 Nov; 52 (11): 3381–90.
10. Van den Broek M., Klarenbeek N.B., Dirven L., et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity scoresteered therapy: subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* – 2011 Aug; 70 (8): 1389–94. doi: 10.1136/ard.2010.147751. Epub 2011 Apr 24.
11. Allaart C.F., Lems W.F., Huizinga T.W. The BeSt way of withdrawing biologic agents. *Clin Exp Rheumatol.* – 2013 Jul-Aug; 31 (4 Suppl 78): S14–8. Epub 2013 Oct 3.
12. Smolen J.S., Emery P., Fleischmann R., et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet.* – 2014 Jan 25; 383 (9914): 321–32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1.
13. Detert J., Bastian H., Listing I., et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis.* – 2013 Jun; 72 (6): 844–50. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201612. Epub 2012 Jun 27.
14. Chatzidionysiou K., Turesson C., Teleman A., et al. A multicentre, randomised, controlled, open-label pilot study on the feasibility of discontinuation of adalimumab in established patients with rheumatoid arthritis in stable clinical remission. *RMD Open.* – 2016 Jan 14; 2 (1): e000133. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000133.
15. Yamanaka H., Nagaoka S., Lee S.K., et al. ENCOURAGE study group. Discontinuation of etanercept after achievement of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis who initially had moderate disease activity—results from the ENCOURAGE study, a prospective, international, multicenter randomized study. *Mod Rheumatol.* – 2015 Dec. 23: 1–11. [Epub ahead of print].
16. Yoshida K., Kishimoto M., Radner H., et al. Low rates of biologic-free clinical disease activity index remission maintenance after biologic disease-modifying anti-rheumatic drug discontinuation while in remission in a Japanese multicentre rheumatoid arthritis registry. *Rheumatology (Oxford).* – 2016 Feb; 55 (2): 286–90. doi: 10.1093/rheumatology/kev329.
17. Kavanaugh A., Lee S.J., Curtis J.R., et al. Discontinuation of tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in low-disease activity: persistent benefits. Data from the Corrona registry. *Ann Rheum Dis.* – 2015 Jun; 74 (6): 1150–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206435.
18. Yoshida K., Radner H., Mjaavatten M.D., et al. Incidence and Predictors of Biological Antirheumatic Drug Discontinuation Attempts among Patients with Rheumatoid Arthritis in Remission: A CORRONA and NinJa Collaborative Cohort Study. *J Rheumatol.* – 2015 Dec; 42 (12): 2238–46. doi: 10.3899/jrheum.150240.
19. Huizinga T.W., Conaghan P.G., Martin-Mola E., et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* – 2015 Jan; 74 (1): 35–43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205752.
20. Takeuchi T., Matsubara T., Ohta S., et al. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicentre, observational study in Japan. *Rheumatology (Oxford).* – 2015; 54 (4): 683–91. doi: 10.1093/rheumatology/keu338.
21. Emery P., Burmester G.R., Bykerk V.P., et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis.* – 2015 Jan; 74 (1): 19–26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106.



22. Smolen J.S., Nash P., Durez P., et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. – 2013 Mar 16; 381 (9870): 918–29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X.
23. Haschka J., Englbrecht M., Hueber A.J., et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis*. – 2016 Jan; 75 (1): 45–51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206439.
24. Emery P., Hammoudeh M., FitzGerald O., et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. – 2014 Nov 6; 371 (19): 1781–92. doi: 10.1056/NEJMoa1316133.
25. Van Herwaarden N., van der Maas A., Minten M.J., et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ*. – 2015 Apr 9; 350: h1389. doi: 10.1136/bmj.h1389.
26. Brezinski E.A., Armstrong A.W. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoSOne*. – 2012; 7 (4): e33486. doi: 10.1371/journal.pone.0033486.
27. Moore A., Gordon K.B., Kang S., et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. – 2007 Apr; 56 (4): 598–603.
28. Moreno-Ramirez D., Ojeda-Vila T., Ferrandiz L. Disease control for patients with psoriasis receiving continuous versus interrupted therapy with adalimumab or etanercept: a clinical practice study. *Am J Clin Dermatol*. – 2014 Dec; 15 (6): 543–9. doi: 10.1007/s40257-014-0095-3.
29. Abuchar A., Vitiello M., Ricotti C., et al. Open label study to evaluate the efficacy of re-treatment with etanercept in patients with etanercept. *J Drugs Dermatol*. – 2012 Aug; 11 (8): 950–4.
30. Puig L., Camacho Martinez F.M., Gimeno Carpio E., et al. Efficacy and safety of clinical use of etanercept for the treatment of moderate-to-severe psoriasis in Spain: results of a multicentric prospective study at 12 months follow-up. *Dermatology*. – 2012; 225 (3): 220–30. doi: 10.1159/000343605.
31. Tanaka Y., Yamanaka H., Ishiguro N., et al. Adalimumab discontinuation in patients with early rheumatoid arthritis who were initially treated with methotrexate alone or in combination with adalimumab: 1 year outcomes of the HOPEFUL-2 study. *RMD Open*. – 2016 Feb 18; 2 (1): e000189. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000189.
32. Tanaka Y., Hirata S., Kubo S., et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. – 2015 Feb; 74 (2): 389–95. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204016.
33. Alivernini S., Peluso G., Fedele A.L., et al. Tapering and discontinuation of TNF- α blockers without disease relapse using ultrasonography as a tool to identify patients with rheumatoid arthritis in clinical and histological remission. *Arthritis Res Ther*. – 2016 Feb 3; 18 (1): 39. doi: 10.1186/s13075-016-0927-z.
34. Rech J., Hueber A.J., Finzel S., et al. Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment. *Ann Rheum Dis*. – 2015 Oct 19. pii: annrheumdis-2015-207900. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207900.
35. Avci A.B., Feist E., Burmester G.R. Biologicals in rheumatoid arthritis: current and future. *RMD Open*. – 2015 Aug 5; 1 (1): e000127. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000127.
36. Van Herwaarden N., den Broeder A.A., Jacobs W., et al. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014 Sep 29; 9: CD010455. doi: 10.1002/14651858CD010455.pub2.
37. Smolen J.S., Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. – 2015 May; 11 (5): 276–89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8.
38. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Современные препараты АСК в профилактике и лечении инфаркта миокарда



В.В. Скворцов – д.м.н., доцент, А.В. Тумаренко – к.м.н., Д.А. Меднова
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Тромбообразование играет ключевую роль в развитии и прогрессировании большинства сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому не удивительно, что успехи, которые были достигнуты в их лечении и профилактике за последние десятилетия, во многом связаны с применением различных групп антитромботических препаратов.

Применение антиагрегационной (антитромботической) терапии направлено на одно из важнейших патогенетических звеньев ИБС – лечение и профилактику атеротромбоза, морфологически характеризующегося наличием разрыва, трещины или эрозии на поверхности атеросклеротической бляшки, которые «прикрыты» тромбами различных размеров, от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии.

Первый опыт использования салицилатов в медицинской практике относится к временам Древнего мира. Источником их получения служила кора ивы белой, отвар которой использовался при жаре, головной и других болях, ревматизме, желтухе. Местно его применяли при бородавках, выпадении волос, перхоти, болях в суставах, а также закапывали в уши, промывали им раны и т.д. Описание целительных свойств ивы есть в различных медицинских трактатах и в «Салернском кодексе здоровья» XIV в.

В 1828 г. из ивовой коры был выделен гликозид, названный салицином (Anri Lerua, Johann Buchner). Значимого применения в медицине салицин тогда не нашел, т.к. плохо растворяется в воде, имеет горький вкус и слабый терапевтический эффект. В 1838 г. Рафаэль Пириа получил при окислении салицина салици-

ловую кислоту, которая, несмотря на то, что обладала более выраженным жаропонижающим и обезболивающим действием, не стала широко применяться из-за значительного повреждающего желудок действия. В 1860-х гг. был синтезирован салицилат натрия, также не имевший большого коммерческого успеха.

В 1898 г. Феликс Хоффман впервые синтезировал АСК путем ацетилирования салициловой кислоты. 6 марта 1899 г. – день, когда АСК была зарегистрирована как коммерческий препарат под названием АСК. Приоритет в открытии механизма действия АСК и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) принадлежит Джону Вейну, являющемуся автором фундаментальных исследований простаглицина и тромбосана. В 1971 г. он первым описал ингибирование АСК фермента циклооксигеназы и предотвращение образования простаглицлинов и тромбосана А2. Впоследствии он предположил, что, т.к. последний вызывает коагуляцию крови, можно применять препараты АСК для профилактики тромбообразования. Его совместные исследования с Сальвадором Монкадой легли в основу биохимии эйкозаноидов, позволили разработать циклооксигеназную концепцию действия НПВП. В 1982 г. «за открытия, касающиеся проста-

глицлинов и сходных биологически активных веществ» Вейн разделил Нобелевскую премию по физиологии и медицине с Бергстромом и Самуэльсоном.

С начала 1980-х гг. АСК активно вошла в классическую клиническую практику при лечении острого коронарного синдрома с целью предупреждения развития инфаркта миокарда.

АСК на сегодняшний день является наиболее доступным и широко распространенным антитромботическим препаратом, используемым с целью как вторичной, так и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Клиническая эффективность и безопасность применения АСК подтверждена результатами многочисленных контролируемых исследований и мета-анализов. Было показано, что назначение антиагрегантов (главным образом АСК) пациентам высокого риска приводит к снижению частоты развития сосудистых событий приблизительно на одну четверть, нефатального инфаркта миокарда – на одну треть, нефатального инсульта – на одну четверть, сосудистой смерти – на одну шестую.

Более подробные данные о влиянии терапии антитромботическими препаратами у различных групп высокого риска представлены ниже.

Таблица 1. Эффективность ацетилсалициловой кислоты при различных клинических формах ССЗ
Эффект терапии антитромбоцитарными препаратами на сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт, сосудистую смерть) у пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений (Antithrombotic Trialists Collaboration 2002)

	Инфаркт миокарда в анамнезе	Острый инфаркт миокарда	Инсульт или ПНМК в анамнезе	Острый инсульт	Другие группы высокого риска*
Снижение относительного риска развития сосудистых событий, %	25±4	30±4	22±4	11±3	26±3
Снижение абсолютного риска развития сосудистых событий на 1000 больных	36±5	38±5	36±6	9±3	22±3
P	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0009	<0,0001
Средняя продолжительность лечения, мес.	27	1	29	0,7	22
Количество исследований	12	15	21	7	140
Количество больных	20 006	19 302	23 020	40 821	40 902

* Больные со стабильной стенокардией, периферическим атеросклерозом, мерцательной аритмией.

Предположения, что регулярный прием АСК может снизить риск развития ИМ и смерти от коронарных причин, появились еще в 1970-х годах. Более подробные данные по применению АСК для первичной профилактики ССЗ получены по завершении 5 крупных контролируемых исследований: Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment Study (HOT) и Primary Prevention Project (PPP).

Объединенный анализ результатов американского и английского исследований врачей выявил достоверное снижение риска развития нефатального ИМ на 32%, а всех сосудистых событий на 13% после длительного применения АСК. Не было отмечено значимого влияния АСК на общую и сердечно-сосудистую смертность, однако наблюдалась тенденция к увеличению частоты нефатального инсульта. Доза АСК в данных исследованиях составляла 325 мг через день и 500 мг/сут. соответственно. В американском исследовании назначение АСК позволило избежать развития 4,4 инфарктов миокарда на 1000 получавших лечение этим препаратом пациентов в год в «старшей» возрастной группе, тогда как в целом это снижение составило 1,9 на 1000 в год. Профилактический эффект АСК также был выше у лиц с сахарным диабетом, артериальной

гипертонией, у курящих и ведущих малоподвижный образ жизни.

В исследованиях ТРТ и НОТ АСК назначался в значительно меньших дозах – 75 мг/сут. В ТРТ включались лица с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, получавшие монотерапию варфарином или АСК, комбинацию варфарина с АСК и плацебо. Число фатальных и нефатальных случаев коронарной смерти на терапии варфарином и АСК снизилось приблизительно одинаково – на 20%, при этом действие варфарина в основном было связано с уменьшением частоты фатальных случаев ИБС (39%), а АСК – нефатальных (32%). Эффект АСК был значительно выше у лиц с исходным систолическим АД ≤130 мм рт.ст. (снижение риска на 45%) и практически не отмечался при АД ≥145 мм рт.ст. (-6%).

Исследование НОТ было посвящено изучению эффективности и безопасности применения АСК у больных с артериальной гипертонией в условиях подобранной гипотензивной терапии. Назначение АСК уменьшало риск развития ИМ на 36%, а общее число сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) на 15%. Самая низкая частота сердечно-сосудистых событий отмечалась при достижении среднего диастолического артериального давления (ДАД) – 82,6 мм рт.ст. минимальный

риск сердечно-сосудистой смертности при уровне ДАД – 86,5 мм рт.ст. Дальнейшее снижение ДАД также было безопасным. У больных с сахарным диабетом частота сердечно-сосудистых событий на терапии АСК снизилась на 51% при достижении ДАД 80 мм рт.ст. Как и в ТРТ, в исследовании НОТ не было отмечено увеличения общего числа инсультов на терапии АСК.

Несколько отличаются результаты опубликованного в 2001 г. исследования PPP, в ходе которого АСК назначался в дозе 100 мг/сут. пациентам с наличием одного и более факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Риск развития ИМ и инсульта снизился приблизительно одинаково – на 31 и 33%. Отмечалось достоверное уменьшение сердечно-сосудистой смертности на 44%, а всех сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульты, переходящие нарушения мозгового кровообращения, стабильная стенокардия, периферический атеросклероз) – на 23%.

В 2002 г. опубликованы результаты мета-анализа всех 5 исследований по первичной профилактике сердечно-сосудистых событий, в который были включены около 60 000 пациентов. Было показано, что назначение АСК достоверно снижает риск развития первого ИМ на 32%, а общее число сосудистых событий – на 15%.

К настоящему времени многочис-

ленные рекомендации ориентированы на применение АСК в качестве меры по первичной профилактике ССЗ. К ним относятся:

- Европейские рекомендации по предотвращению ССЗ (2007 г.);
- Рекомендации Американской ассоциации сердца (<http://americanheart.org>);
- Совместные рекомендации Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации кардиологов по предотвращению осложнений ССЗ у пациентов с коронарными и другими атеросклеротическими сосудистыми болезнями (2006 г.);
- Базовое руководство Американской ассоциации сердца по предотвращению ССЗ у женщин (2007 г.);
- Рекомендации Новозеландского сердечно-сосудистого общества (2005 г.);
- Европейские рекомендации по управлению артериальной гипертензией (2007 г.);
- Объединенные британские рекомендации (2005 г.);
- Руководство для клинической профилактической службы 2008 г.: рекомендации для американских профилактических целевых групп (USPSTF);
- Руководство Американского пульмонологического колледжа по клинической практике антиагрегантных лекарств (2008 г.)

Согласно Национальным рекомендациям по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике ССЗ, антиагреганты относятся к лекарственным средствам для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Мета-анализ исследований по первичной профилактике продемонстрировал значительное снижение риска первого ИМ.

Механизм антитромбоцитарного действия АСК основан на необратимом ингибировании циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) в тромбоцитах. Существуют и другие механизмы действия АСК, которыми она отличается от остальных антиагрегантных препаратов. АСК оказывает ингибирующее

влияние на образование фибрина через подавление образования тромбина (FII>FIIa) и функционального состояния фибриногена – FI (блокирует лизин в молекулах фибриногена).

Одновременно АСК способна активировать фибринолиз через высвобождение активаторов плазминогена с «разрыхлением» волокон фибрина. Т.к. безъядерные тромбоциты не обладают способностью ресинтезировать фермент ЦОГ-1, продукция тромбосана A2 (индуктор агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции) становится невозможной в течение 7–10 дней.

Влияние АСК на изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) имеет дозозависимый характер. Низкие дозы препарата (менее 300 мг/сут.) ингибируют преимущественно ЦОГ-1 тромбоцитов, чем ЦОГ-2 в других тканях и органах. Для достижения значимого противовоспалительного эффекта АСК (за счет ингибирования ЦОГ-2 моноцитов и других клеток воспаления) требуются значительно более высокие дозы. Важно отметить, что дозы АСК более 300 мг/сут. угнетают синтез простаглицина за счет ингибирования ЦОГ-2, что значительно увеличивает риск тромбообразования и, как следствие, сосудистых событий. Поэтому именно использование низких доз АСК (75–150 мг), при отсутствии противопоказаний, считается целесообразным для первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Фармакокинетика АСК: препарат быстро (порядка 15 мин.) и полностью всасывается из желудка и верхних отделов ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30–40 мин. после приема, а начало антитромбоцитарного действия наблюдается через 1 ч. При приеме кишечнорастворимых форм максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 3–4 ч.

Основным ограничением в применении АСК, как и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), являются осложнения со стороны ЖКТ в виде развития диспептических расстройств, эрозивно-язвенного гастрита и, соответственно, высокого риска кровотечений (АСК-индуцированная гастропатия). У пациентов с острым

коронарным синдромом, по данным различных авторов, в 8–25% случаев развиваются гастродуоденальные «стрессовые» повреждения слизистых оболочек. По результатам Российских клинико-морфологических исследований, среди пациентов, погибших от острого ИМ, в 10% случаев выявлены признаки повреждения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ.

Учитывая нежелательные явления на фоне приема АСК, фармацевтические компании выводят на рынок особые формы АСК с целью уменьшить риски, связанные с длительным приемом препарата.

Одной из распространенных форм АСК на российском рынке является препарат кардиомагнил. Исследования, посвященные прямому сравнению безопасности двух «безопасных» форм АСК (кишечнорастворимых и буферных), многочисленны и противоречивы. В ретроспективном исследовании М. Takada и соавт., а также еще в некоторых работах было показано, что кишечнорастворимые и буферные формы АСК существенно не различаются по безопасности применения в плане желудочно-кишечных осложнений. Существуют данные, что буферные формы не обеспечивают значимого снижения частоты желудочно-кишечных побочных явлений.

Известно, что АСК быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, время ее полураспада в кровотоке составляет около 20 мин. «Простая» АСК всасывается в желудке, где низкий pH предотвращает ее деацетилирование, и сохраняет АСК в неионизированной форме, которая лучше всасывается. Кишечнорастворимые формы обеспечивают высвобождение действующего вещества в верхней части тонкого кишечника, где уровень pH почти нейтральный, и, следовательно, инактивация АСК происходит быстрее и биодоступность препарата составляет около 50%.

Новым интересным, инновационным подходом к снижению побочных эффектов с одновременным увеличением биодоступности стала разработка препарата ГОДАСАЛ (GODASAL, Про Мед ЦС Прага).

Годасал®

Ацетилсалициловая кислота 100 мг

Годы жизни дарит Вам!



- ✓ Антиагрегант
- ✓ Не требует обязательного запивания водой



Показания к применению:

- Ишемическая болезнь сердца (стенокардия, острый коронарный синдром, профилактика повторных инфарктов).
- Профилактика инсульта, транзиторной ишемической атаки.
- После хирургических вмешательств на сосудах (чрезкожная транслюминальная катетерная ангиопластика, аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, артериовенозное шунтирование).

Способ применения и дозы:

Годасал® принимают 1 раз в сутки, после еды, можно запить жидкостью, рассосать или разжевать.

Побочные действия:

Возможны желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечные кровотечения, язвы желудка или кишечника, реакции повышенной чувствительности, головная боль, головокружение.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность, обострение язвы желудка, ДПК, склонность к кровотечениям, тяжелая печеночная, почечная и сердечная недостаточность, одновременное лечение метотрексатом 15 мг/неделю, III триместр беременности.

Особые указания:

Беременность и период лактации: в I-II триместрах беременности Годасал® можно применять в соотношении риск/польза. В период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Особенности влияния препарата на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами: не оказывает влияния.

Условия отпуска из аптек: без рецепта.

Перед назначением и применением изучите инструкцию по медицинскому применению.

Производитель:

Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH, Германия Др.-Роберт-Пфлегер-Штрассе 12, Д-96052 Бамберг
РК-ЛС-5№020249 от 18.12.2013 г. Разрешение на рекламу №КЗ56VBV00000435 от 05.09.2014 г.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству товара ТОО «PRO.MED.CS.»

г. Алматы, пр. Достык 132, оф. 9, тел./факс: 8 (727) 260-89-36, E-mail: marketing@promed.cs

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ГОДАСАЛ, кроме 100 мг АСК, содержит в своем составе вспомогательное вещество глицин – 50 мг. В отличие от других препаратов АСК, это улучшает органолептические свойства таблетки (приятный вкус и запах), способствует улучшению переносимости таблеток, растворению ацетилсалициловой кислоты и является рН-буфером.

Глицин адсорбируется на кристаллах ацетилсалициловой кислоты тонкой пленкой, что препятствует прилипанию ацетилсалициловой кислоты к мембранам слизистой оболочки, способствует быстрому глотанию таблетки, ускоряет всасывание; защищает слизистые оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при длительном применении ацетилсалициловой кислоты. При этом глицин не влияет на фармакокинетику АСК и его основного метаболита – салициловой кислоты и не снижает способность препарата блокировать агрегацию тромбоцитов. Несомненным преимуществом данного препарата по сравнению с пероральными формами является возможность быстрого приема под язык (сублингвально) и наличие седативного (транквилизирующего, ноотропного) эффекта.

Лучшая переносимость комбинации глицин + АСК по сравнению с приемом стандартной таблетки АСК была продемонстрирована в нескольких сравнительных исследованиях, включавших как здоровых волонтеров, так и пациентов с различными ССЗ.

Так, немецкие исследователи изучали влияние глицина на гастродуоденальную переносимость ацетилсалициловой кислоты, контролируемое эндоскопически двойное слепое исследование с участием здоровых добровольцев (Eijnflub von Glycin auf die gastroduodenale Vertraglichkeit von Acetylsalicylsäure Eine endoskopisch kontrollierte Doppelblindstudie an gesunden Probanden. P. Muller, H.-G. Dammann, H. Bergdoit und B. Simon).

После ежедневного приема таблеток в клинике врач задавал вопросы о диспепсических нарушениях. Оказалось, что у добровольцев группы АСК + глицин не наблюдалось дис-

пепсических симптомов; в то время как 9 из 10 участников группы АСК без глицина жаловались на боли в эпигастрии, ощущение тяжести, изжогу, отрыжку, тошноту, причем у некоторых пациентов наблюдалось одновременно несколько симптомов. Отклонения от нормы в результатах химических (трансаминаза, креатинин, сахар в крови, электролиты) и гематологических (картина крови и тромбоциты) исследований не наблюдалось.

Результаты этого двойного слепого исследования показывают, что применение 500 мг АСК в сочетании с 250 мг глицина в течение 4 недель по сравнению с 500 мг АСК без одновременного приема глицина приводит к сравнимым различиям в состоянии слизистых оболочек органов верхней части ЖКТ. Изменения в состоянии слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки были заметны на 7-й, 14-й и 28-й день после начала лечения, т.е. состояние не улучшается при длительном применении препаратов с АСК.

Возможная адаптация слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к воздействию АСК, как было подтверждено результатами эндоскопии в исследовании Грехем и др. относительно суточной дозы 2,6 г АСК после 1-й недели применения, при применении 500 мг АСК в течение 4 недель, не произошла. Возможно, режим дозирования и длительность применения препарата АСК влияют на процесс адаптации слизистой оболочки к АСК.

Интересно, что ни один из участников группы АСК + глицин не заявил о возникновении жалоб. А большинство пациентов группы АСК без глицина испытывали такие диспепсические расстройства, как изжога, кислая отрыжка и др. Причинами лучшей субъективной переносимости могли быть изменения физико-химических показателей АСК в присутствии аминокислот, таких как глицин, например, из-за более высокой растворимости и скорости растворения АСК. Это объясняет и защитное действие аминокислот при применении высокой дозы АСК в ходе исследований на животных.

Субъективно лучшая переносимость

препарата в группе АСК + глицин могла также привести к более высокому комплаенсу добровольцев, что является чрезвычайно важным при длительном применении АСК с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время причины улучшения ЖК переносимости АСК + глицина до конца не изучены, тем не менее предполагается, что эти изменения связаны со способностью глицина повышать растворимость и скорость всасывания АСК, уменьшая время контакта АСК со слизистой желудка, а также с рН-буферными свойствами глицина. Кроме того, комбинация глицин + АСК имеет преимущество перед стандартными препаратами АСК, особенно у пациентов с неблагоприятным опытом применения антитромбоцитарных препаратов, поскольку хорошая переносимость является необходимым условием для долгосрочной приверженности пациента к терапии, что, в конечном счете, уменьшит количество нежелательных событий. Необходимо отметить доступную цену препарата.

Показаниями к применению препарата ГОДАСАЛ являются:

Для снижения риска:

- смерти у пациентов с подозрением на острый инфаркт миокарда;
- заболеваемости и смерти у пациентов, перенесших инфаркт миокарда;
- транзиторных ишемических атак (ТИА) и инсульта у пациентов с ТИА;
- заболеваемости и смерти при стабильной и нестабильной стенокардии;
- инфаркта миокарда у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (сахарный диабет, контролируемая артериальная гипертензия) и у лиц с многофакторным риском сердечно-сосудистых заболеваний (гиперлипидемия, ожирение, табакокурение, пожилой возраст и др.).

Для профилактики:

- тромбозов и эмболий после операций на сосудах (чрескож-

ная транслюминарная катетерная ангиопластика (РТСА), эндартерэктомия сонной артерии, аортокоронарное шунтирование (САВГ), артериовенозное шунтирование);

- тромбоза глубоких вен и эмболии легких после длительной иммобилизации (после хирургических операций).

Для вторичной профилактики инсульта.

ГОДАСАЛ[®] назначают взрослым и детям старше 16 лет. Препарат принимают внутрь после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Таблетку можно рассосать или разжевать.

Для снижения риска смерти у пациентов с подозрением на острый инфаркт миокарда применяют препарат в дозе 100–300 мг в сутки.

В течение 30 дней после инфаркта продолжают принимать поддерживающую дозу 100–300 мг в сутки. Через 30 дней следует рассмотреть вопрос о дальнейшей профилактике рецидива инфаркта миокарда.

Для вторичной профилактики инсульта применяют препарат в дозе 100–300 мг в сутки.

Для снижения риска транзиторных ишемических атак (ТИА) и инсульта у пациентов с ТИА применяют 100–300 мг в сутки.

Для снижения риска развития заболевания и смерти у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией: 100–300 мг в сутки.

Для профилактики тромбоэмболии после операций на сосудах (чрескожная транслюминарная катетерная ангиопластика (РТСА), эндартерэктомия сонной артерии,

аортокоронарное шунтирование (САВГ), артериовенозное шунтирование) применяют препарат в дозе 100–200 мг в сутки ежедневно или 300 мг в сутки через день.

Для профилактики тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии после длительного состояния иммобилизации (после хирургических операций) – 100–200 мг в сутки или 300 мг в сутки через день.

Для профилактики инфаркта миокарда пациентам с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (сахарный диабет, контролируемая артериальная гипертензия) и лицам с многофакторным риском сердечно-сосудистых заболеваний (гиперлипидемия, ожирение, табакокурение, пожилой возраст и др.) применяют 100 мг в сутки или 300 мг в сутки через день. ■

Список литературы

1. Лагута П.С., Панченко Е.П. Применение АСК у кардиологических больных // Справочник поликлинического врача. – 2007. – №15. – С. 19–22.
2. Чукаева И.И. АСК и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо действовать // Consilium Medicum. – 2008. – №11. – С. 72–79.
3. Киселев А.Р., Ахобеков А.А., Шварц В.А. Препараты ацетилсалициловой кислоты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: важные аспекты эффективности и безопасности // РМЖ. – №23. – 2014. – С. 1670–1674.
4. Самородская И.В. Роль ацетилсалициловой кислоты в первичной и вторичной профилактике осложнений сердечно-сосудистых заболеваний // РМЖ. – 2014. – №2. – С. 129–135.
5. Оганезова Л.Г. Роль ацетилсалициловой кислоты в лечении ишемической болезни сердца // РМЖ. – 2014. – №2. – С. 166–170.
6. Шилов А.М. Ацетилсалициловая кислота – антиагрегант в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний // РМЖ. – 2013. – №35. – С. 1804–1808.
7. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология современных антиагрегантов и их место в фармакотерапии ишемической болезни сердца и ассоциированных состояний // РМЖ. – 2013. – №27. – С. 1378–1386.
8. Лагута П.С., Карпов Ю.А. АСК: история и современность // РМЖ. – 2012. – №25. – С. 1256–1261.
9. Житникова Л.М. Ацетилсалициловая кислота в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний: клинические рекомендации для практикующих врачей // РМЖ. – 2012. – №14. – С. 708–714.
10. Материалы сайта http://health-kz.com/arhiv/10_30_noyabr_2014/antiagreganty_v_praktike_lecheniya_serdechnososudistyh_zabolevanij/
11. Шилов А.М., Князева С.А., Мацевич С.А., Антиагреганты в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Здоровье Казахстана. – 2016. – №11/54.
12. Rapson H., Singleton D., Stuart A., Taylor M. Physicochemical studies of aspirin with glycine // J Pharmacy Pharmacol. – 1959. – Suppl. 11. – P. 210–217.
13. Schurer M., Bias-Imhoff U., Schulz H. et al. Lack of influence of glycine on the single dose pharmacokinetics of acetylsalicylic acid in man // Int J Clin Pharmacol Ther. – 1996. – Vol. 34. – P. 282–287.
14. Сугралиев А.Б. Что мы знаем сегодня о пользе и механизме действия ацетилсалициловой кислоты в клинической практике? // Medicine (Almaty). – 2016. – N12 (174). – С. 2–13.
15. Müller P., Dammann H.G., Bergholt H., Simon B. Influence of glycine on the gastroduodenal tolerability of acetylsalicylic acid: an endoscopically controlled double-blind study in healthy volunteers // Drug Res. – 1991. – Vol. 41. – P. 812–814.
16. Kusche W., Paxinos R., Haselmann J. et al. Acetylsalicylic acid tablets with glycine improve long-term tolerability in antiplatelet drug therapy: results of a non-interventional trial // Adv Ther. – 2003. – Vol. 20 (5). – P. 237–245.
17. Скворцов В.В., Юсупова А.М. Актуальные проблемы диагностики и лечения острого инфаркта миокарда // Справочник врача общей практики. – 2010. – N7. – С. 39–46.
18. Шувалов С.С., Ушаков В.Ю., Скворцов К.Ю., Скворцов В.В. Изменения показателей системы гемостаза у больных с острым Q-инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на фоне терапии перфтораном // Медицинский алфавит. Кардиология. – 2014. – N1. – С. 57–61.
19. Скворцов В.В., Скворцов К.Ю. Комбинированная антикоагулянтная терапия с препаратами, влияющими на гемостаз, у больных ИБС // Медицинский алфавит. Больница. – 2014. – N4. – С. 38–41.
20. Тумаренко А.В., Скворцов В.В. Перспективные вопросы фармакотерапии ишемической болезни сердца // РМЖ. – 2013. – N17. – С. 891–895.

Артериальная гипертензия защищает от развития деменции

Развитие артериальной гипертензии в старческом возрасте, по меньшей мере после достижения 80 лет, защищает от возникновения деменции – к такому выводу в ходе новой работы пришли ученые из Университета Калифорнии в Ирвине (University of California, Irvine), США. Они отметили, что полученные результаты оставались значимыми и после учета приема пациентами антигипертензивных средств. Результаты работы представлены онлайн в журнале «Alzheimer's & Dementia».

В ходе предыдущих исследований ученые получили доказательства того, что развитие гипертонической болезни в зрелом возрасте можно рассматривать как неблагоприятный прогностический фактор возникновения деменции. Объектом данного исследования стало изучение деменции у людей старческого возраста, которые составляют наиболее быстро увеличивающуюся возрастную группу населения во многих развитых странах. В ходе работы ученые проанализировали состояние 559 участников (71% женщины) исследования, посвященного анализу состояния здоровья пенсионеров. Ни у кого из них не было признаков деменции в начале работы. Наличие артериальной гипертензии оценивали по анкетам-опросникам, заполняемым участниками, и показателям измерений. Уровень когнитивных способностей анализировали с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE), клинической шкалы оценки деменции (Clinical Dementia Rating Scale), опросника функциональной активности (Functional Activities Questionnaire) и опросника для определения деменции (Dementia Questionnaire).

Через 2,8 года после начала исследования о развитии гипертонической болезни сообщили 61% участников, у 224 были выявлены симптомы деменции. Ученые отметили, что у 28% участников артериальная гипертензия развилась до достижения ими 70 лет, а у 19% – после 80.

Таблица. Риск развития деменции в зависимости от возраста появления симптомов артериальной гипертензии

Возраст диагностирования артериальной гипертензии, лет	Относительный риск развития деменции (95% доверительный интервал)	p
<70	0,79 (0,56–1,11)	0,17
70–79	1,09 (0,69–1,73)	0,72
80–89	0,58 (0,34–0,98)	0,04
≥90	0,37 (0,19–0,73)	0,004



Полученные результаты оставались прежними после учета пола, уровня образования и наличия сердечно-сосудистых заболеваний.

Авторы работы отметили, что артериальная гипертензия у людей преклонного возраста может быть маркером хорошего состояния здоровья или необходимым компенсаторным механизмом. Возможно, повышенное артериальное давление способствует поддержанию адекватной перфузии головного мозга при наличии признаков возрастных изменений в сосудах. В то же время исследователи отмечают необходимость проведения работ, направленных на изучение данных механизмов. Автор исследования доктор Мария М. Коррада (María M. Corrada) подчеркнула, что в ходе данной работы впервые была проанализирована взаимосвязь между повышенным артериальным давлением и развитием когнитивных нарушений у людей старческого возраста.

Комментируя представленную работу, доктор Хезер М. Снейдер (Heather M. Snyder) из Ассоциации по изучению болезни Альцгеймера (Alzheimer's Association) отметила, что, рассматривая различные факторы риска, следует помнить, что их влияние может быть различным в разные периоды жизни. Невероятно важно понять, как такие факторы влияют на состояние головного мозга. Она подтвердила, что гипотеза, с помощью которой ученые пытаются объяснить взаимосвязь между гипертонической болезнью и риском развития деменции, имеет смысл, однако в настоящее время сложно судить о том, насколько она верна. В ходе предыдущих работ ученые определили наличие взаимосвязи между высоким индексом массы тела и низким риском развития когнитивных нарушений. Изучению подобных ассоциаций и должны быть посвящены следующие работы.

Brauser D. (2017) Late-life hypertension linked to lower dementia risk. *Medscape*, Feb. 03 (<http://www.medscape.com/viewarticle/875359>).

Corrada M.M., Hayden K.M., Paganini-Hill A. et al. (2017) Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old: the 90+ Study. *Alzheimer's & Dementia*, Jan. 16 [Epub. ahead of print].

Юлия Котикович

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
- противоподагрических 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 №KZ48VBV00000482 от 22.09.2014 г.

Распространенность артериальной гипертензии возрастает с каждым годом

Согласно определению ВОЗ и клинических руководств, нормальным систолическим артериальным давлением (САД) принято считать показатели в пределах 90–119 мм рт. ст. САД в пределах 120–139 мм рт. ст. уже является предгипертензией и >140 мм рт. ст. – артериальной гипертензией (АГ). Однако уровень САД 110–115 мм рт. ст. уже ассоциирован с повышением риска для сердечно-сосудистых событий.

В рамках обработки данных по обследованию населения 154 стран группа исследователей во главе с доктором философии Мохаммедом Форузанфаром (Mohammad Forouzanfar) опубликовала доклад о глобальном бремени повышенного САД и АГ в 1990–2015 гг. Согласно этим данным, число пациентов с повышенным САД и ассоциированных летальных исходов постоянно увеличивается.

Согласно докладу, в период 1990–2015 гг. число пациентов с повышенным САД (>110–115 мм рт. ст.) увеличилось с 73 119 до 81 373 на каждые 100 тыс. Инцидентность АГ также увеличилась с 17 407 до 20 526 на каждые 100 тыс. населения.

Основываясь на показатель «disability-adjusted life-years» (DALYs на 5 стр в обзаце : способствует быстрому глотать таблетки, ускоряет всасывание; = исправить на способствует быстрому глотанию или проглатыванию таблетки.. потери лет жизни в связи с инвалидизацией), ученые подсчитали, что АГ ответственна за потерю 143 млн лет по всем 154 странам. Этот показатель повысился на 50 млн за последние четверть века.

За 2015 г. повышение САД было ответственно за 4,9 млн смертей от ишемической болезни сердца, 2,0 млн от ишемического инсульта. Основываясь на DALYs, отмечают, что наиболее актуальной проблема АГ является для Индии, Китая, Российской Федерации, Индонезии и США. В этих странах половина или более потерь лет жизни в связи с потерей трудоспособности (инвалидизацией) связаны с повышением артериального давления.

Таким образом, за последние 25 лет доля лиц с повышенным САД значительно увеличилась, что подчеркивает необходимость проведения профилактических мероприятий на уровне государства, направленных на устранение модифицирующих факторов риска для развития АГ.

Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A. et al. (2017) Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. JAMA, 317(2): 165–182.

Виталий Безшейко

Дефицит витамина D – фактор риска развития метаболического синдрома

Известно, что диета с высоким содержанием жира может быть причиной развития метаболического синдрома, который значительно повышает вероятность возникновения сахарного диабета 2-го типа и заболеваний сердечно-сосудистой системы. В ходе нового исследования ученые Сычуаньского университета (Sichuan University), Китай, доказали, что одним из основных условий прогрессирования данного синдрома является дефицит витамина D, который нарушает количественный и качественный состав кишечной микрофлоры. Работа, результаты которой опубликованы в журнале «Frontiers in Physiology», проведена на лабораторных мышках.

В ходе данной работы ученые выявили, что диета, содержащая большое количество жира, способствует изменению качественного и количественного состава микрофлоры кишечника. Это приводит к развитию жировой инфильтрации печени и повышению уровня глюкозы в сыворотке крови. Исследователи с удивлением отметили, что дефицит витамина D усугублял дисбаланс кишечной микрофлоры и значительно повышал риск развития метаболического синдрома. Известно, что дефицит витамина D приводит к снижению синтеза дифензина – протеина с антимикробной активно-

стью, влияющего на состав микрофлоры кишечника. Ученые добавляли в корм лабораторных грызунов дифензин и выявили, что такое вмешательство, как они и ожидали, способствовало нормализации микробиома, снижению уровня глюкозы и улучшению состояния печени. Таким образом, они сделали вывод, что только несбалансированного питания с преобладанием жиров недостаточно для развития метаболического синдрома. Исследователи отметили, что полученные результаты являются важными для понимания роли витамина D в развитии данной патологии. Они подчеркнули, что адекватное поступление витамина частично, но статистически значимо, замедляет развитие патологии даже при постоянном употреблении жирной пищи.

Авторы работы отметили, что если полученные результаты в следующих исследованиях будут подтверждены и для человека, то принятие солнечных ванн и употребление диетических добавок с витамином D можно будет рассматривать как способы профилактики метаболического синдрома.

Frontiers (2016) Vitamin D improves gut flora and metabolic syndrome: extra vitamin D can restore good bacteria in the gut, according to a study in mice, giving hope in the fight against risk factors for diabetes and heart disease. ScienceDaily, Dec. 21 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2016/12/161221125439.htm>).

Su D., Nie Y., Zhu A. et al. (2016) Vitamin D signaling through induction of paneth cell defensins maintains gut microbiota and improves metabolic disorders and hepatic steatosis in animal models. Front. Physiol., Nov. 15 [Epub. ahead of print].

Юлия Котикович

www.umj.com.ua

45 мин умеренной физической активности еженедельно улучшает состояние пациентов с ревматоидным артритом

Ревматоидный артрит (РА) – системное заболевание соединительной ткани со сложным аутоиммунным патогенезом и преимущественным поражением мелких суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита неясной этиологии. Заболевание характеризуется высокой степенью утраты трудоспособности (до 70%), наступающей довольно рано. Пациенты пожилого возраста с РА нуждаются в достаточном двигательном режиме для того, чтобы оставаться функционально независимыми. Однако, занимаясь изучением цели, выполнение которой для большинства пациентов является сложной по причине старения населения, в недавнем исследовании ученые выявили, что выполнение даже $\frac{1}{3}$ от общего объема рекомендуемой ранее двигательной активности приносит пользу этим пациентам.



В предыдущих рекомендациях по организации двигательного режима внимание пациентов с РА акцентировалось на том, что достижение 150 мин/нед умеренной активности способно оказывать превентивное влияние и отдалять сроки развития серьезных осложнений заболевания. Однако установлено, что лишь 1 из 10 американцев пожилого возраста с РА с поражением коленных суставов придерживается данных рекомендаций.

Исходя из этого, исследователи Школы медицины Файнберга Северо-Западного университета (Northwestern University Feinberg School of

Medicine), Чикаго, США, задачей своей новой работы определили поиск более приемлемой цели, достижение которой пациентами пожилого возраста с РА позволяло бы им сохранять свою функциональную независимость. Так, участникам проекта авторами было предложено 45 мин еженедельной умеренной двигательной активности с последующей оценкой результатов.

На этапе планирования научного исследования ученые исходили из того, что ранее не проводились систематические исследования, сосредоточенные на изучении интенсивности физической активности, оказывающей позитивное влияние на функциональное состояние пациентов пожилого возраста с РА. Применяя акселерометры и таким образом мониторируя сложные движения, авторы измеряли физическую активность 1600 людей, принявших участие в общенациональном научном исследовании и жаловавшихся на боль, скованность движений и ноющие болевые ощущения в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах.

По прошествии двух лет наблюдений ученые констатировали, что около $\frac{1}{3}$ участников исследования улучшили свою функциональную активность или демонстрировали более высокие результаты в сравнении с предыдущим состоянием. Однако 80% из тех пациентов, которые 45 мин/нед посвящали умеренной физической активности (например, быстрой ходьбе), имели большие шансы улучшить или поддерживать свою функциональность на достаточном уровне в будущем в течение двух лет в сравнении с теми участниками исследования, которые еженедельно уделяли меньше времени и усилий физической активности. Полученные результаты были равноценны как для мужчин, так и для женщин.

Ведущий автор исследования Дороти Данлоп (Dorothy Dunlop), профессор ревматологии и профилактической медицины Школы медицины Файнберга Северо-Западного университета, объясняя важность проведенной работы, отметила: «Даже минимальная активность лучше, чем ее отсутствие, поскольку люди с РА, вынужденно ведущие малоподвижный образ жизни, могли бы ощутить большую реалистичность своего существования, стараясь уделять физической активности 45 мин еженедельно. Нами установлено, что именно умеренная активность, а не легкие физические нагрузки, более ценны для сохранения функционального потенциала таких пациентов в будущем». Результаты исследования опубликованы в издании «Arthritis Care & Research» 28 декабря 2016 г.

Dunlop D.D., Song J., Lee J. et al. (2017) Physical activity minimum threshold predicting improved function in adults with lower limb symptoms. Arthritis Care Res., Dec. 28 Northwestern University (2017) Older adults with arthritis need just 45 minutes of activity per week. Sci. Bul., Jan. 9 (<http://sciencebulletin.org/archives/9038.html>).

Наталья Савельева-Кулик

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Физиотенз®



УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля
медицинской
и фармацевтической
деятельности
Министерства
здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «17» октября 2016 г.
№N004485-86

Торговое название

Физиотенз®

Международное непатентованное название

Моксонидин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 0,2 мг, 0,4 мг

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – моксонидин 0,2 мг или 0,4 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон К25, кросповидон, магния стеарат, состав оболочки: гипромеллоза 6 mPas, этилцеллюлоза 30% водная дисперсия (в пересчете на сухое вещество), макрогол 6000, тальк, железа (III) оксид красный (E 172), титана диоксид (E 171).

Описание

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, с гравировкой «0.2» на одной стороне (для дозировки 0,2 мг).

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой бледно-красного цвета, с гравировкой «0.4» на одной стороне (дозировка 0,4 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Гипотензивные препараты. Адреностимуляторы центральные. Альфа 2-адреномиметики центральные, производные имидазолина. Моксонидин.
Код АТХ C02AC05

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция. При приеме внутрь моксонидин быстро и почти полностью (T_{\max} около 1 часа) всасывается из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность – 88%, что указывает на отсутствие первичного печеночного метаболизма. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику моксонидина. Связь с белками плазмы крови составляет 7,2%.

Биотрансформация. В крови выявляется только один метаболит моксонидина – дегидромоксонидин. Его фармакологическая активность в 10 раз меньше, чем моксонидина.

Выведение. В течение 24 часов более 78% моксонидина выводится почками, и 13% в виде дегидромоксонидина. Другие, менее значимые метаболиты, обнаруживаются в моче в количестве около 8% от введенной дозы. Менее 1% дозы выводится с калом в виде метаболитов: 4,5 дегидромоксонидина и производных гуанидина. Период полувыведения моксонидина и его основного метаболита составляет 2,5 и 5 часов, соответственно.

Фармакокинетика у пациентов с артериальной гипертензией
У пациентов с артериальной гипертензией не выявлено изменений фармакокинетики.

Фармакокинетика у пожилых
У пожилых пациентов наблюдаются отличия в фармакокинетике моксонидина по сравнению с лицами более молодого возраста, в основном, обусловленные пониженной метаболической активностью и/или повышением биодоступности у пожилых. Однако эти различия фармакокинетики не имеют клинической значимости.

Фармакокинетика у детей и подростков до 18 лет

Исследования фармакокинетики у детей и подростков не проводились.

Фармакокинетика при почечной недостаточности
Выведение моксонидина в значительной степени коррелирует с клиренсом креатинина (КК). У больных с почечной недостаточностью средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30–60 мл/мин.) равновесные концентрации в плазме крови и конечный период полувыведения, соответственно, в 2 и 1,5 раза выше, чем у больных гипертензией с нормальной функцией почек (СКФ >90 мл/мин.). Более того, максимальные концентрации моксонидина в плазме крови в 1,5–2 раза выше у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. У больных с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин.) равновесные концентрации в плазме крови и конечный период полувыведения приблизительно в 3 раза выше, чем у больных артериальной гипертензией с нормальной функцией почек. Прием многократных доз не приводит к кумуляции моксонидина в организме больных данной группы. У больных в терминальной стадии почечной недостаточности (СКФ <10 мл/мин.) на диализе, площадь под кривой (AUC) и терминальный период полувыведения в 6 и 4 раза, соответственно, выше, чем у больных с нормальной функцией почек.

Следовательно, дозу моксонидина у больных с почечной недостаточностью необходимо титровать в соответствии с индивидуальными потребностями. Моксонидин в незначительной степени выводится при проведении гемодиализа.

Фармакодинамика

Физиотенз® является антигипертензивным препаратом. Доступные экспериментальные данные показывают, что локализацией действия моксонидина является центральная нервная система (ЦНС). Было показано, что моксонидин селективно стимулирует имидазолиновые рецепторы в стволе головного мозга. Имидазолин – чувствительные рецепторы сконцентрированы в ростральном отделе вентролатеральной части продолговатого мозга – участке, который считается центром регуляции периферической симпатической нервной системы. При стимуляции имидазолиновых рецепторов снижается активность симпатической нервной системы и понижается кровяное давление. Моксонидин отличается от других симпатолитических антигипертензивных средств низким сродством к α_2 -адренорецепторам в сравнении с имидазолиновыми рецепторами. Этим может объясняться низкая вероятность седативного эффекта и сухости во рту при приеме моксонидина.

Моксонидин снижает артериальное давление в результате уменьшения системного сосудистого сопротивления, что доказано клиническими исследованиями. Антигипертензивный эффект моксонидина был продемонстрирован в двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследованиях. Опубликованные данные показывают, что у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) для подобного снижения артериального давления применение антагониста ангиотензина II вместе с моксонидином позволило достичь улучшения регресса ГЛЖ по сравнению с применением комбинации тиазидного диуретика и блокатора кальциевых каналов.

Моксонидин улучшает чувствительность тканей к инсулину на 21% по сравнению с плацебо у больных с ожирением и резистентностью к инсулину с умеренной артериальной гипертензией.

Показания к применению

- артериальная гипертензия

Способ применения и дозы

Таблетки принимают внутрь, запивая достаточным количеством воды, независимо от приема пищи.

В большинстве случаев начальная доза Физиотенза® составляет 0,2 мг в сутки; максимальная суточная доза, которую

следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Максимальная однократная доза составляет 0,4 мг. Дозу и курс лечения подбирают индивидуально, в зависимости от клинического ответа.

У пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью начальная доза моксонидина составляет 0,2 мг в сутки. При необходимости и хорошей переносимости у пациентов с умеренной почечной недостаточностью доза моксонидина может быть увеличена до 0,4 мг в сутки, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью – до 0,3 мг в сутки. У пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза составляет 0,2 мг в сутки. При необходимости и хорошей переносимости у пациентов с умеренной почечной недостаточностью доза моксонидина может быть увеличена до 0,4 мг в сутки.

Применение моксонидина у детей и подростков младше 18 лет не рекомендуется в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

Побочные действия

Очень часто

- сухость во рту

Часто

- головокружение, головная боль, сонливость, бессонница, астения
- диарея, тошнота/рвота, диспепсия
- сыпь, зуд
- боль в спине

Нечасто

- брадикардия, гипотензия, включая ортостатическую гипотензию
- ангионевротический отек, периферические отеки
- боль в области шеи
- тиннит
- нервозность, обморок

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- синдром слабости синусового узла
- брадикардия (частота сердечных сокращений в покое менее 50 в минуту)
- атриовентрикулярная блокада II или III степени
- сердечная недостаточность
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

При совместном применении Физиотенза® с другими гипотензивными средствами происходит взаимное усиление действия.

Так как трициклические антидепрессанты могут снизить эффективность антигипертензивных средств центрального действия, не рекомендуется одновременный прием Физиотенза® с препаратами данной группы.

Физиотенз® может усиливать седативное действие трициклических антидепрессантов (следует избегать их совместного назначения), транквилизаторов, алкоголя, седативных и снотворных средств.

Физиотенз® умеренно улучшает сниженную когнитивную способность у пациентов, принимающих лоразепам.

Физиотенз® усиливает седативный эффект бензодиазепинов при совместном приеме.

Так как Физиотенз® выводится посредством тубулярной экскреции, не исключается взаимодействие с препаратами, имеющими такой же путь выведения.

Особые указания

С осторожностью назначают Физиотенз® у пациентов с возможной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады и больным с атриовентрикулярной блокадой 1-й степени во избежание брадикардии.

Больные с тяжелой ишемической болезнью или нестабильной стенокардией нуждаются в тщательном наблюдении, так как опыт применения Физиотенза® у данной группы пациентов ограничен. Необходимо соблюдать особую осторожность при применении моксонидина у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца или нестабильной стенокардией, так как опыт применения препарата у данной категории пациентов ограничен.

Рекомендуется соблюдать меры предосторожности при назначении Физиотенза® больным с почечной недостаточностью, так как моксонидин выводится почками. Эти пациенты нуждаются в тщательном подборе дозы, особенно в начале терапии. Начальная доза моксонидина должна составлять 0,2 мг в сутки и, при условии клинических показаний и хорошей переносимости, может быть увеличена максимум до 0,4 мг в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (СКФ >30 мл/мин., но <60 мл/мин.) и максимум до 0,3 мг в сутки у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин.). Если Физиотенз® принимают в комбинации с препаратом из группы бета-адреноблокаторов, то при необходимости отмены обоих препаратов сначала отменяют бета-адреноблокатор и лишь через несколько дней – Физиотенз®. Не наблюдается синдрома отмены при прекращении приема Физиотенза. Однако не следует резко прерывать лечение; рекомендуется постепенно, в течение двух недель, снижать дозу. Пациенты с врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать Физиотенз®. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций.

Передозировка

Симптомы: головная боль, седативный эффект, сонливость, гипотензия, головокружение, астения, брадикардия, сухость во рту, рвота, усталость и боль в желудке. В случаях серьезной передозировки возможны расстройства

сознания и угнетение дыхания. Потенциально возможны также кратковременное повышение АД, тахикардия, гипергликемия.

Лечение: специфических антидотов не существует. При гипотензии может потребоваться введение допамина и меры по поддержанию циркуляции, включая инфузию растворов. Для устранения брадикардии можно применять атропин. Антагонисты альфа-адренорецепторов могут уменьшать или устранять парадоксальную артериальную гипертензию.

Форма выпуска и упаковка

По 14 или 28 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

1 контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C (для 0,2 мг).

Хранить при температуре не выше 30°C (для 0,4 мг).

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года (для дозировки 0,2 мг)

3 года (для дозировки 0,4 мг)

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Наименование и страна организации-производителя

Майлан Лабораториз САС, Франция
Рут де Бельвилль, Майар 01400,
Шатийон-сюр-Шаларон

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

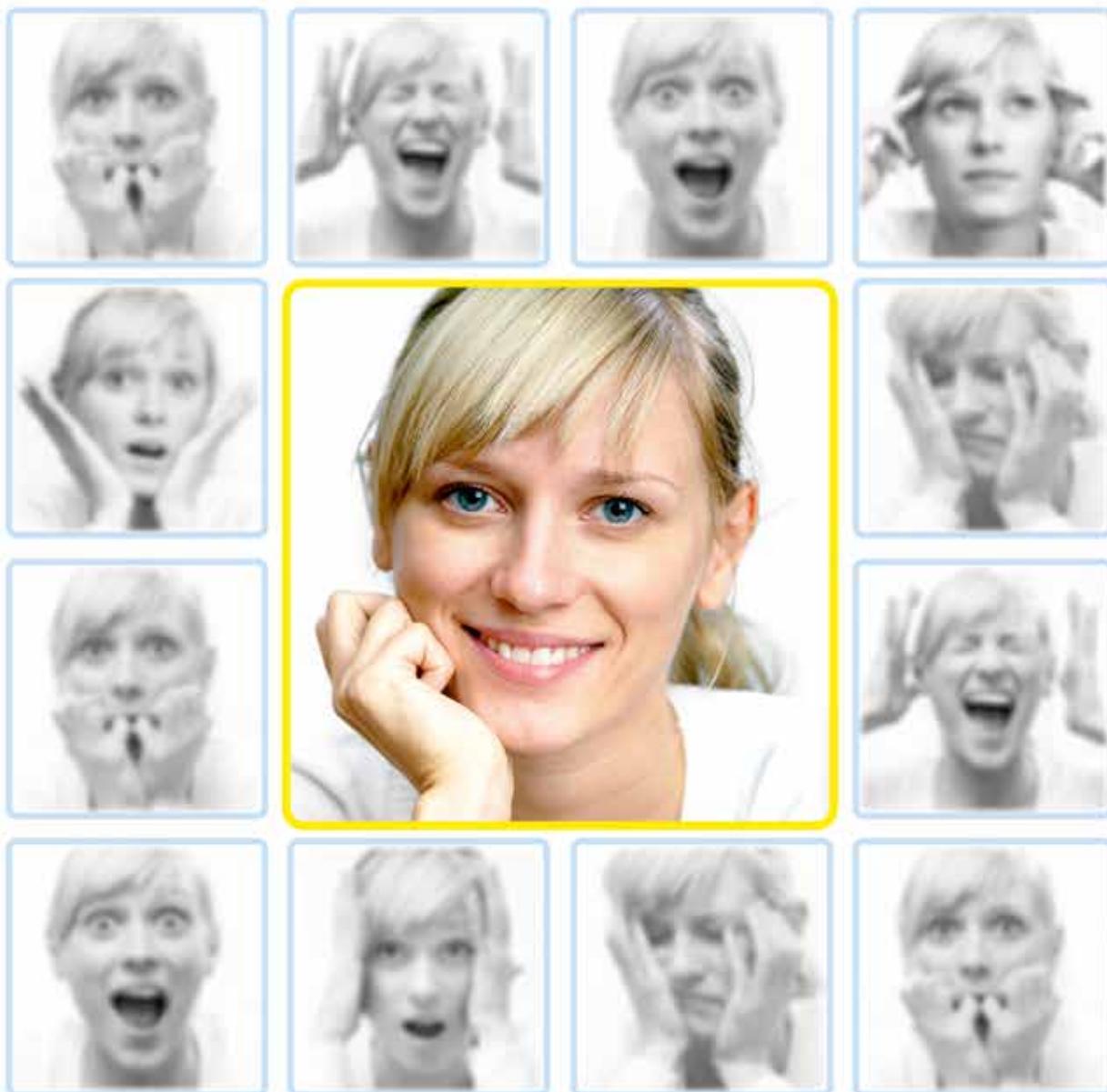
Абботт Лабораториз ГмБХ, Ганновер,
Германия

Наименование и страна организации-упаковщика

Майлан Лабораториз САС, Франция
Рут де Бельвилль, Майар 01400,
Шатийон-сюр-Шаларон

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Абботт Казахстан»
050059, г. Алматы, пр. Достык 117/6,
Бизнес-центр «Хан Тенгри-2».
Тел.: +7 (727) 244-75-44
Факс: +7 (727) 244-76-44
E-mail: pv.kazakhstan@abbott.com



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, запивая 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.

РК-ЛС-5-№019802 от 12.04.2013 действительно до 12.04.2018




www.sanofi.kz
 ТОО «Санofi-авентис Қазақстан»
 г. Алматы, ул. Фурманова 187Б
 Тел: 8 (727) 244 50 96
 Факс: 8 (727) 258 25 96

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ