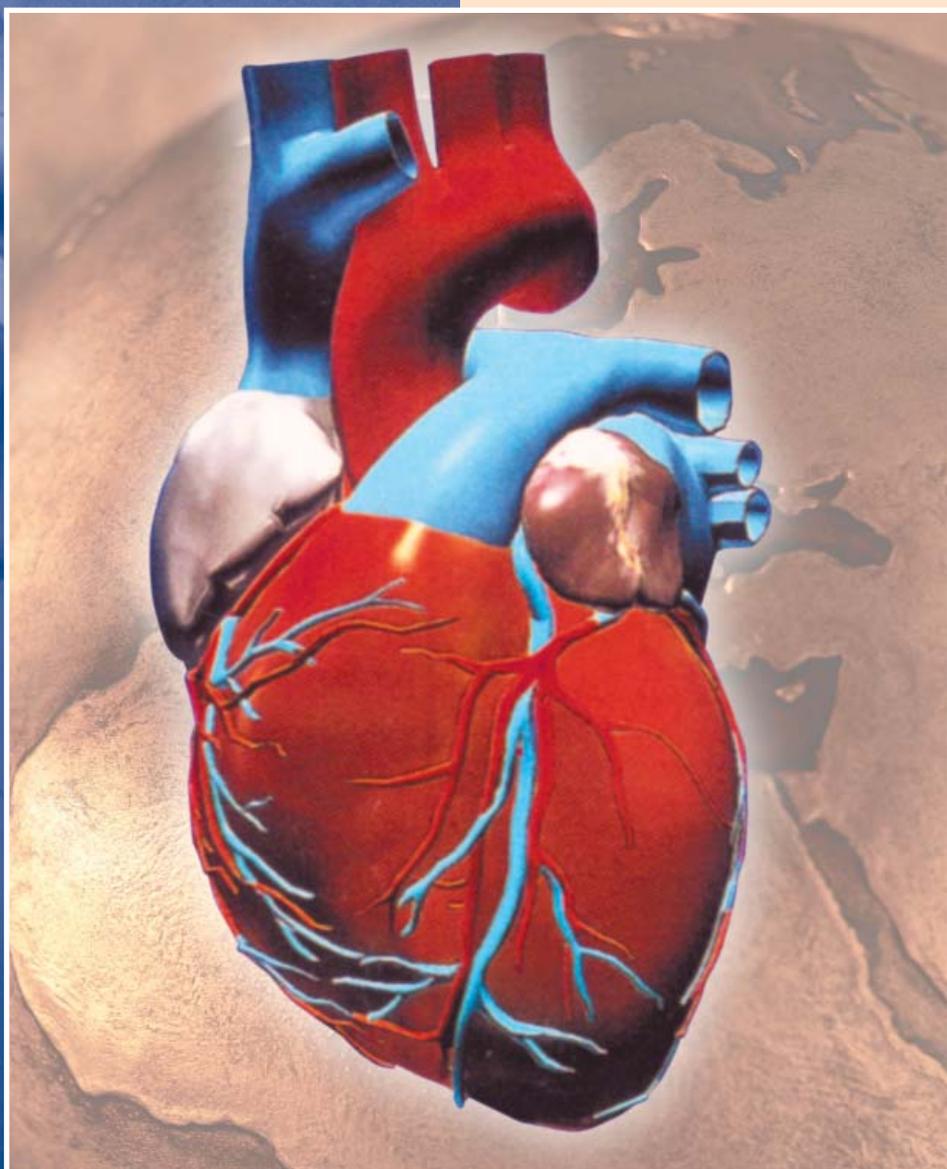




**КАРДИОЛОГИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

№ 27, 2015



Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Однократный прием для лечения АГ, ИБС и ХСН

Думай симпатически!



-  **Первый* бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН¹**
-  **Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов^{2,3}**
-  **Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью⁴**

Сокращённая информация по назначению.

Торговое название. Конкор®, Конкор® Кор. **МНН или группировочное название:** бисопролол. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания.** Конкор®: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность. Конкор® Кор: хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к бисопрололу или вспомогательным веществам, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада (AV) II и III степени без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия, артериальная гипотензия, тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Таблетки следует принимать один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром. Таблетки не следует разжевывать или растирать. Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. При артериальной гипертензии и стабильной стенокардии начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 10 мг. Предварительным условием для лечения ХСН является стабильная хроническая сердечная недостаточность без признаков обострения. При ХСН начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. **Побочное действие.** Головокружение, головная боль, астения, повышенная утомляемость, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, тошнота, рвота, диарея, запор. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **С осторожностью.** Проведение десенсибилизирующей терапии, стенокардия Принцметала, гипертиреоз, сахарный диабет, AV блокада I степени, выраженная почечная недостаточность, выраженные нарушения функции печени, псориаз, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца или порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями, ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев, строгая диета. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

*По времени проведения исследования.

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999 Jan 2; 353 (9146): 9-13.

2. Janka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8 (Suppl. 11): 96-99.

3. Van de Ven L.L., van Leeuwen J.T., Smit A.J. VASA. 1994; 23 (4): 357-362.

4. Инструкция по медицинскому применению препарата.

дата выхода рекламы: июнь 2015.

Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1, Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru

Реклама



Содержание:

КАРДИОЛОГИЯ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Тройная комбинация антигипертензивных и липидснижающих препаратов – эффективное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией
Ю.А. Карпов

1580

Практические возможности применения лозартана в лечении больного артериальной гипертензией
И.А. Либов, Д.А. Иткин, Ю.Н. Моисеева

1584

Ингибитор АПФ плюс блокатор кальциевых каналов: предпочтительная комбинация у больных АГ высокого риска
Ю.А. Карпов, К.А. Талицкий

1590

Бисопролол в практике терапевта
А.А. Кириченко

1594

Может ли наличие домашнего тонометра повысить эффективность лечения артериальной гипертензии в реальной амбулаторной практике?
М.Д. Смирнова, Т.В. Фофанова, Ф.Т. Агеев, Е.В. Цыгарейшвили, О.Н. Свирида, А.Е. Кузмина

1598

Новая фиксированная комбинация для лечения артериальной гипертензии
Г.Н. Бакашвили

1604

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике: проблема эффективности и безопасности
Л.О. Минушкина

1608

Оценка антиишемической и кардиопротективной эффективности никорандила у пациентов со стабильной стенокардией
Ю.А. Резванова, А.С. Адамчик

1612

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Трудности применения β -блокаторов при хронической сердечной недостаточности: пути преодоления
И.И. Шапошник

1617

Лечение отечного синдрома при хронической сердечной недостаточности
Ю.Е. Ефремова

1622

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Гепатопротекторные и метаболические свойства таурина при его использовании у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа
М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Н.Н. Шилина, А.А. Винникова, А.М. Бондарев

1625

Артериальная гипертензия при коморбидной патологии: вопросы терапии
А.А. Трошина, Н.Г. Потешкина

1630

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Новое в ведении больных с тромбоэмболией ветвей легочной артерии: прямой ингибитор тромбина как альтернатива антагонистам витамина К
О.В. Аверков, Е.Е. Тюлькина, Е.П. Павликова

1633

СОБЫТИЕ

Симпозиум «Тиотриазолин: кардиопротекция с позиции доказательной медицины» в рамках Российского национального конгресса кардиологов

1638

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Профилактика кардиоваскулярных рисков у молодых пациентов с ожирением
Е.В. Корнеева

1644

Комплексная терапия болевого синдрома у пациентов с диабетической полинейропатией
И.В. Гурьева, Е.С. Марченкова

1649

Ситаглиптин в моно- и комбинированной терапии с применением Метформина
А.М. Мкртумян, к.м.н. Л.В. Егшатын

1653

Клинические тесты и задачи

1657

Тройная комбинация антигипертензивных и липидснижающих препаратов – эффективное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией

Профессор Ю.А. Карпов

ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

Для цитирования. Карпов Ю.А. Тройная комбинация антигипертензивных и липидснижающих препаратов – эффективное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией // РМЖ. 2015. № 27. С. 1580–1583.

Основная цель лечения больных артериальной гипертензией (АГ) состоит в максимальном снижении риска развития ее осложнений [1, 2]. Для достижения этой цели необходимы снижение артериального давления (АД) до целевых уровней, коррекция всех модифицируемых факторов риска (ФР) (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение), предупреждение/замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение выраженности (регресс) поражения органов-мишеней, а также лечение имеющихся сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний [2]. Результаты первого этапа большой эпидемиологической программы ЭССЕ-РФ указывают не только на высокую распространенность АГ в нашей стране, но и на по-прежнему недостаточный уровень эффективного лечения (достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст.) – только у 14,4% мужчин и 30,9% женщин [3]. Стоит отметить, что низкая эффективность лечения АГ и недостижение целевых значений АД в большой степени обусловлены низкой приверженностью лечению. Таким образом, увеличение приверженности пациентов терапии является еще одним компонентом, необходимым для успешного лечения больных АГ.

Целевой уровень АД. С точки зрения контроля АД принципиально важен индивидуальный выбор препарата или, что необходимо все чаще, препаратов, т. е. комбинации лекарственных средств. Правильно решить этот важный вопрос помогают детальное обследование пациента (другие факторы риска, органичные поражения, ассоциированные заболевания) и стратификация риска осложнений. У пациента с относительно невысоким риском развития осложнений или относительно небольшим повышением уровня АД (до 160 мм рт. ст.) можно начинать лечение с монотерапии. В то же время при высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в частности, при исходно высоких цифрах АД (уровень систолического АД \geq 160 мм рт. ст.), в большинстве случаев целесообразно начинать лечение или сразу переводить больного на комбинированную антигипертензивную терапию при недостаточном контроле на стартовой дозе одного препарата [1, 2].

Комбинированная антигипертензивная терапия не только позволяет более эффективно контролировать уровень АД, но и имеет ряд других преимуществ [1, 4]. В частности, уменьшаются нежелательные эффекты, которые могут возникать при монотерапии. Комбинированная антигипертензивная терапия, которая становится одним из основных направлений ведения пациентов с АГ, позволяет более эффективно предупреждать ССО у больных с повышенным уровнем АД. Среди комбинаций антигипертензивных препаратов наилучший эффект достигается при одновременном назначении пре-

паратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистов кальция. В клинической практике широко используется фиксированная комбинация (ФК) антагониста кальция амлодипина и ингибитора АПФ лизиноприла (препарат Экватор), который хорошо себя зарекомендовал в целом ряде крупных клинических исследований, в которых принимали участие более 15 тыс. пациентов с АГ [5–7]. Использование ФК значительно повышает приверженность терапии, которая, по данным исследований, в значительной степени снижена у больных АГ [1, 4].

Коррекция дислипидемии при АГ. Для современного пациента с АГ характерно ее сочетание с другими факторами риска развития атеросклероза и ССО. Согласно данным крупного российского эпидемиологического исследования ЭССЕ, около 70% больных АГ имеют повышенный уровень общего холестерина (ОХС) [2], что, безусловно, увеличивает вероятность развития осложнений. Ранее в международном рандомизированном исследовании ASCOT было показано, что добавление статина к антигипертензивной терапии улучшает прогноз у пациентов с АГ, значительно снижая риск развития коронарных и церебральных событий [8]. Всего в это исследование было включено более 19 тыс. пациентов с АГ без клинических признаков ИБС, но с другими факторами риска, включая дислипидемию [8]. Из них 10 305 человек с уровнем ОХС крови < 6,5 ммоль/л были участниками проекта ASCOT-LL. Действие статина на липиды крови не зависело от комбинирования с бета-блокатором (ББ) или блокатором кальциевых каналов (БКК), и сопровождалось достоверным снижением комбинированного риска нефатальных ИМ и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с плацебо на 53% ($p=0,0005$).

По результатам этого и других исследований в рекомендации вошло положение о том, что при ведении пациента АГ препараты липидснижающего действия (статины) назначаются для достижения целевого уровня ОХС и ХсЛНП, который определяется в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска [1, 2, 9]. Был накоплен существенный опыт совместного применения БКК и статинов при лечении АГ на фоне дислипидемии. Розувастатин обладает наиболее мощной гиполипидемической активностью [10]. В крупных исследованиях (METEOR и ASTEROID) была продемонстрирована эффективность розувастатина в отношении атеросклероза; данные, полученные в ходе исследований, показали, что длительная терапия розувастатином тормозит развитие или вызывает регресс атеросклероза [11, 12].

Повышение приверженности терапии при АГ. В целом ряде исследований установлено, что примерно

половина пациентов самостоятельно прекращает прием препаратов, подобранных и рекомендованных лечащим врачом, в течение первого года. Примерно такая же часть пациентов, регулярно принимающих предписанные препараты, не достигает этим лечением целевых уровней АД и показателей липидного спектра крови [4]. Основными причинами низкой приверженности лечению помимо игнорирования необходимости постоянного приема препаратов могут быть нежелательные явления в ходе лечения, сложность режима приема и большое количество одновременно назначаемых лекарственных препаратов. Было показано, что простое снижение количества ежедневно принимаемых таблеток существенно повышает приверженность пациентов предписанному режиму лечения. Это и стало одной из важнейших предпосылок к созданию новых ФК препаратов.

Преимущества использования комбинации фиксированных доз: 1) рациональное фармакодинамическое действие (используются самые эффективные сочетания); 2) оптимальное органопротективное действие и уменьшение риска осложнений; 3) сокращение количества принимаемых таблеток; 4) готовая комбинация всегда дешевле и доступнее, чем сумма входящих в эту комбинацию препаратов, и, что наиболее существенно, намного; 5) повышается приверженность пациентов выполнению врачебных рекомендаций по длительному приему за счет снижения «лекарственной нагрузки» и повышения удовлетворенности лечением.

Повышение эффективности лечения АГ – программа ТРИУМВИРАТ. Целью программы ТРИУМВИРАТ (наблюдение в реальной клинической практике с включением пациентов лечебно-профилактических учреждений) стала не только оценка влияния комбинированной терапии лизиноприл + амлодипин + розувастатин на уровень АД и липидов, но и на сердечно-сосудистый риск у пациентов с ранее неконтролируемой АГ.

Одной из задач исследования было определение у пациентов до начала лечения уровня сердечно-сосудистого риска и целевого уровня ОХС. Как показывают клиническая практика и результаты выборочных исследований, стратификация риска осложнений проводится не у всех пациентов и не всегда правильно. В итоге не определяется целевой уровень ОХС и не назначаются статины [13]. В ходе исследования контролировали снижение АД, липидных показателей, оценивали сердечно-сосудистый риск по шкале стратификации риска для больных АГ с уже имеющимися осложнениями и органическими поражениями, также проводилась оценка приверженности терапии с использованием опросника Мориски – Грина. В рамках исследования отслеживались нежелательные явления,



**1 капсула 1 раз в день
УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

Эквимер® – единственная тройная фиксированная комбинация для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией¹



На правах рекламы

5 мг + 10 мг + 10 мг

5 мг + 10 мг + 20 мг

10 мг + 20 мг + 10 мг

10 мг + 20 мг + 20 мг

ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- **24-часовая эффективная терапия** артериальной гипертензии и дислипидемии со статистически значимым снижением уровня АД, ОХС^{2,*}
- **Благоприятный профиль безопасности** с отсутствием клинически значимого отклонения уровня печеночных ферментов и креатинина крови²
- **Высокая приверженность терапии** благодаря однократному приему³

* См. инструкцию по медицинскому применению препарата Эквимер®

1. <http://grrs.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%D0%90%D0%BC%D0%BB%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%BF%D0%B8%D0%BD%2b%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%B+%D1%80%D0%BE%D0%B7%D1%83%D0%B2%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>

2. Карпов Ю.А. Кардиология, 2015; 55(9): 10–15.

3. Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34: 2194.

Представительство
ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):
Россия, 119049, Москва,
4-й Добрынинский переулок, 8.
Тел.: +7 (495) 987 15 55, факс: +7 (495) 987 15 56.
www.g-richter.ru

Для медицинских и фармацевтических работников.

влияние терапии на активность печеночных ферментов, уровень креатинина, концентрация глюкозы в крови и показатели гликированного гемоглобина [5].

После включения пациента в программу (основные критерии – неконтролируемая АГ на фоне лечения/нелеченная АГ и липидные показатели выше целевого уровня на фоне или без статинов) проводимая ранее недостаточно эффективная антигипертензивная терапия отменялась, за исключением ББ, у больных АГ в сочетании с ИБС, и пациентам, по решению врача, назначалась ФК амлодипин/лизиноприл (Экватор) 1 р./сут утром в одном из дозовых режимов: 5/10 мг, 5/20 мг или 10/20 мг и одновременно назначался розувастатин (Мертенил) в дозе, необходимой для достижения целевого уровня. Лечение другими препаратами (ацетилсалициловая кислота, сахароснижающие, антикоагулянты и др.), которые пациент принимал до включения в наблюдение, продолжалось без изменений. В соответствии с клиническими рекомендациями [8], у пациентов с сердечно-сосудистым риском 4-й степени целевое значение ХсЛНП <1,8 ммоль/л, 3-й степени <2,5 ммоль/л, 2-й степени < 3,0 ммоль/л, 1-й степени риска < 3,5 ммоль/л.

Исследуемая когорта составила 1165 пациентов с АГ с неконтролируемым АД в возрасте от 22 до 83 лет, средний возраст – 59,2 года (30,2% пациентов – старше 65 лет). Среди пациентов 41% составляют мужчины, 59% – женщины. Из общего числа включенных пациентов только 7,8% пациентов впервые обратились к врачу по поводу повышенного АД.

При включении в исследование ФК амлодипин/лизиноприл была назначена в дозе 5/10 мг 57,6% пациентов, в дозе 5/20 мг – 21,5% и в дозе 10/20 мг – 20,9%. На фоне индивидуально подобранной терапии ФК амлодипин/лизиноприл систолическое АД снизилось в ходе исследования со 164,7 до 129,8 мм рт. ст., а диастолическое АД – с 97,3 до 80,4 мм рт. ст. (рис. 1). В ходе исследования отмечено достоверное снижение ЧСС с 72,8±9,6 до 68,1±6,7 уд./мин ($p < 0,00001$). В конце исследования (через 3 мес. терапии) целевого значения САД (<140 мм рт. ст.) достигли 80,4% пациентов, ДАД (<90 мм рт. ст.) – 83% пациентов с ранее неконтролируемой АГ.

Среднее значение ОХС при включении – 6,33 ммоль/л, ХсЛНП – 3,80 ммоль/л, ХсЛВП – 1,23 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – 2,85 ммоль/л. Подавляющее большинство пациентов (99,8%) на момент включения в программу не принимали статины. Розувастатин был назначен в дозе 5 мг 20,4% (237 пациента), 10 мг – 48,6% (567 пациентов), 20 мг – 23,9% (278 пациентов) и 40 мг – 7,1% (83 пациента). Терапия розувастатином 5 мг в течение 3 мес. привела к снижению уровня ХсЛНП на -32%, в дозе 10 мг/сут – на -38%, в дозе 20 мг/сут – на -50%, в дозе 40 мг/сут – на -52% (рис. 2).

При включении в программу в целом 21% пациентов относились к группе низкого и среднего риска, а 79% – к группе высокого и очень высокого риска. К 4-му визиту (3 мес. лечения) уменьшилось число пациентов с высоким и очень высоким риском за счет перехода в группу низкого и среднего риска и составило 67%, а 33% пациентов оказались с низким или средним риском. Это свидетельствует о значительном снижении сердечно-сосудистого риска (рис. 3).

Как уже отмечалось ранее, протокол исследования подразумевал оценку приверженности терапии. Исходно процент пациентов, приверженных лечению, составил 31, неприверженных – 54. По итогам 3-месячного периода наблюдения процент приверженных лечению пациентов увеличился и составил 64, процент неприверженных лечению пациентов уменьшился до 14%. Та-

ким образом, использование фиксированной комбинации может значительно увеличить приверженность терапии и, следовательно, повысить эффективность лечения больных АГ (рис. 4).

Следует отметить, что терапия хорошо переносилась и была безопасна. Подавляющее большинство пациентов закончили 3-месячное исследование; по разным причинам выбыло только 30 человек (2,6%).

Не выявлено клинически значимых изменений уровня печеночных ферментов и креатинина после 3 мес. терапии.

Одним из критериев оценки безопасности терапии является влияние лекарственных препаратов на углеводный обмен. В ходе выполнения исследования ТРИУМВИРАТ не было отмечено отрицательного влияния применяемой терапии на концентрацию глюкозы в крови и уровень гликированного гемоглобина. Данные показатели до начала лечения составили 5,5 ммоль/л и 5,5% соответственно, по итогам исследования концентрация глюкозы отмечена на уровне 5,12 ммоль/л, гликированного гемоглобина – 5,07% ($p < 0,00001$).

Значение для клинической практики. Назначение комбинированной терапии амлодипином с лизиноприлом с присоединением розувастатина привело не только к значительному улучшению контроля уровня АД, липидных показателей, но и к значительному снижению сердечно-сосудистого риска в течение короткого периода времени (лечение и наблюдение 3 мес.). Следует особо подчеркнуть, что для предотвращения развития осложнений у пациентов с АГ подобную схему терапии необходимо применять длительное время без каких-либо каникул.

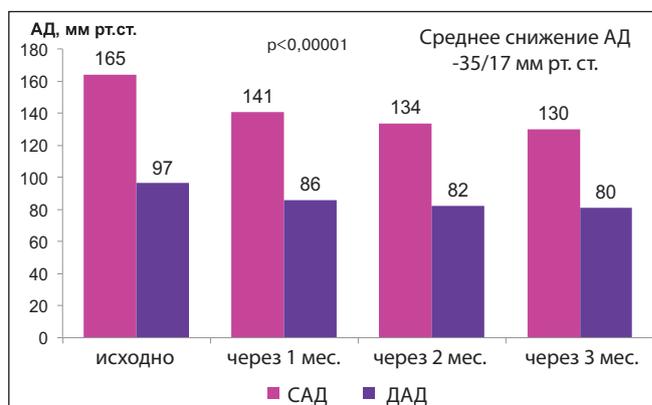


Рис. 1. Динамика АД на лечении ФК амлодипин/лизиноприл (Экватор)

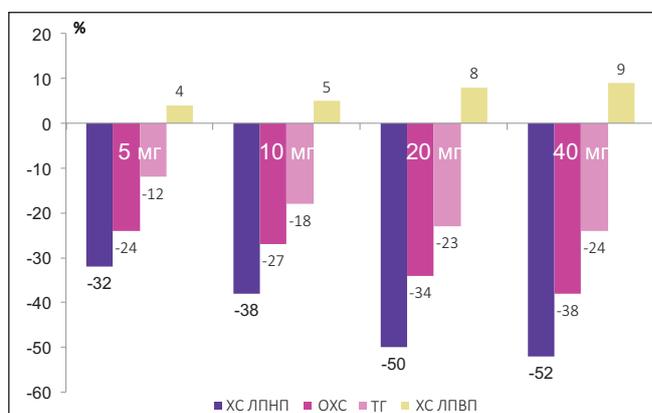


Рис. 2. Динамика липидных показателей в зависимости от дозировки розувастатина (Мертенила)



Рис. 3. Снижение кардиоваскулярного риска



Рис. 4. Динамика приверженности



Рис. 5. АЛТ, АСТ, креатинин

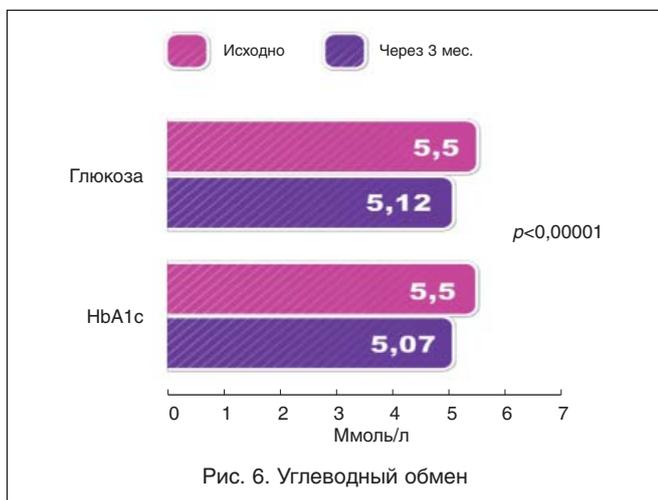


Рис. 6. Углеводный обмен

Ранее в ходе крупномасштабных клинических исследований было показано, что лизиноприл и амлодипин не только влияют на уровень АД [5–7], но и снижают риск развития ССО [14]. Розувастатин обладает самым сильным липидснижающим действием среди препаратов класса статинов с доказанной эффективностью и безопасностью [10–15]. Речь идет не только о контроле лабораторных показателей, но и о снижении сердечно-сосудистого риска и вероятности развития осложнений [15]. Поэтому выбор препаратов с доказанным влиянием на течение сердечно-сосудистых заболеваний, безусловно, очень важен.

ФК (Эквимер) объединяет препараты с доказанными эффектами в определенных расчетных дозах, оптимальных для применения. Кроме того, сочетание антигипертензивного и гиполипидемического препарата в одной капсуле, несомненно, приведет к увеличению приверженности пациентов к дислипидемической терапии, которую зачастую бывает сложно достичь, в том числе и по причине длительного отсутствия симптомов атеросклероза и осозаемых эффектов терапии статином. Следует отметить, терапия амлодипином+лизиноприлом+розувастатином хорошо переносилась и продемонстрировала благоприятный профиль безопасности с планомерным снижением АД и отсутствием клинически значимого отклонения уровня печеночных ферментов и креатинина крови. Также в ходе исследования не было отмечено отрицательного влияния на углеводный обмен (рис. 5, 6).

Исследование ТРИУМВИРАТ показало перспективность создания новой ФК 3 препаратов – антигипертензивных амлодипина и лизиноприла с препаратом липидснижающего действия розувастатином в 1 капсуле. Одновременный контроль АД и липидных показателей в значительной степени повышает эффективность лечения АГ, что в конечном счете приведет к снижению риска ССО и увеличению продолжительности жизни населения нашей страны.

Литература

- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. P. 2159–2219.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации 2013 г. // *Кардиол. вестн.* 2015. № 1. С. 3–30.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О., Бойцов С.А. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных АГ // *Кардиология.* 2014. № 10. С. 4–12.
- Gupta A., Poulter N. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive drugs: a meta-analysis // *Hypertension.* 2010. Vol. 55. P. 399–407.
- Карпов Ю.А., Лялина С.В. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертонией с помощью тройной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов // *Кардиология.* 2015. № 9. С. 10–15.
- Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледаева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С. Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013. № 12 (2). С. 25–29.
- Остроумова О.Д., Первичко Е.И. Влияние фиксированной комбинации Экватор на уровень артериального давления и когнитивные функции у пожилых больных с артериальной гипертонией // *Системные гипертонии.* 2013. № 1. С. 76–79.
- Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // *Drugs.* 2004. Vol. 64. Suppl 2. P. 43–60.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. М., 2012.

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

Практические возможности применения лозартана в лечении больного артериальной гипертензией

к.м.н. И.А. Либов^{1,2}, к.м.н. Д.А. Иткин¹, Ю.Н. Моисеева²

¹ ГБОУ ДВО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

² ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», Москва

Для цитирования. Либов И.А., Иткин Д.А., Моисеева Ю.Н. Практические возможности применения лозартана в лечении больного артериальной гипертензией // РМЖ. 2015. № 27. С. 1584–1589.

Артериальная гипертензия (АГ) остается наиболее важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Контроль за уровнем артериального давления (АД) в России за последние годы существенно не улучшается. Достижение целевых уровней АД остается весьма низким, несмотря на то, что, согласно последним европейским и российским рекомендациям, снижение АД <140/90 мм рт. ст. является достаточным (для больных сахарным диабетом – <140/85 мм рт. ст.) [1, 2]. Среди больных, знающих о своем заболевании и принимающих гипотензивные препараты, целевого уровня АД достигают приблизительно 23% (рис. 1) [2, 3].

Появление большого количества новых лекарственных препаратов, снижающих уровень АД, с одной стороны, расширяет возможности лечения, а с другой – требует от практического врача рационального выбора препарата с учетом наличия факторов риска (ФР), поражения органов-мишеней (ПОМ) и сопутствующих заболеваний. В случае проведения монотерапии больным с АГ обычно назначают 1 из 5 основных классов гипотензивных препаратов: диуретики, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА, сартаны).

С. Thomopoulos, G. Parati, A. Zancheti в последнем метаанализе (2015) на основании 68 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ) показали, что снижение АД любым из 5 основных классов гипотензивных препаратов ведет к снижению количества инсультов и основных сердечно-сосудистых событий [4]. Однако частота предотвращения этих событий связана не только со степенью снижения АД, статистической силой исследования, но и с классом применявшегося препарата, а также другими дополнительными факторами.

До появления результатов исследования LIFE [5] многие сравнительные исследования для выявления «лучшего» класса гипотензивных препаратов не выявили достоверного различия между классами по количеству сердечно-сосудистых событий. Возможно, это было связано с различными конечными точками в этих оригинальных исследованиях. Например, в некоторых из них не были включены такие осложнения, как транзиторные ишемические атаки (ТИА), развитие стенокардии, потребность в реваскуляризации и нефатальная сердечная недостаточность. Поэтому в окончательный метаанализ данных авторов вошло 55 исследований, включающих 5 основных гипотензивных классов и препараты центрального действия. При этом важно понимать, что оценка таких гипотензивных классов, как диуретики, БАБ, иАПФ чаще всего проводилась в сопоставлении с плацебо, в то время как анализ эффективности появившихся позже сартанов проводился на основании сравнительных исследований с другими классами гипотензивных средств (например, сартаны против БАБ, сартаны против иАПФ или их комбинации). Это подчеркивает важность проведения метаанализа или прямых сравнительных исследований препаратов между собой, с учетом однородности групп больных, наличия дополнительных факторов риска, выбора адекватных доз и соответствующих представителей этих классов. Данный метаанализ включал все основные исследования по лечению больных АГ, закончившиеся до 31.08.2014 г., исследования, где больные с АГ составляли 40% и более и в которых отсутствовали в критериях включения такие заболевания, как острый инфаркт миокарда (ОИМ), острый инсульт, сердечная недостаточ-

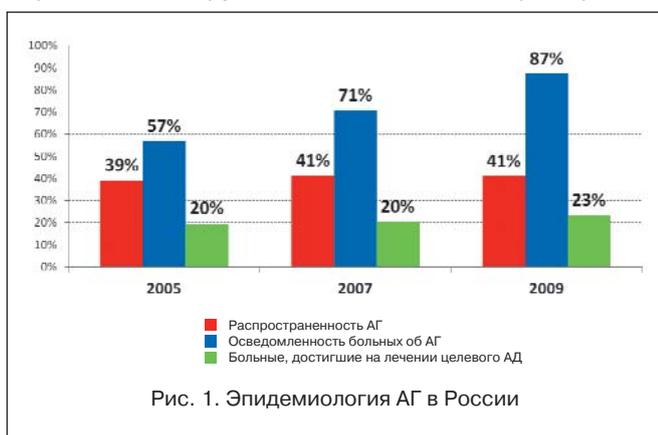


Таблица 1. Эволюция в подходах к терапии БРА у пациентов с АГ

Кашель при приеме иАПФ	Рекомендации ВНОК 2001
Диабетическая нефропатия Протеинурия/МАУ Гипертрофия ЛЖ ХСН	Рекомендации ВНОК 2004
Перенесенный ИМ Мерцательная аритмия пароксизмальная Метаболический синдром Сахарный диабет	Рекомендации РМОАГ/ВНОК 2008
ИБС (а не только перенесенный ИМ) Недиабетическая нефропатия Дисфункция ЛЖ Пожилые	Рекомендации РМОАГ/ВНОК 2010

ность, а также пациенты, находящиеся на гемодиализе. Метаанализ С. Thomopoulos et al., в котором оценивали влияние сартанов на основные конечные точки, исключая ишемическую болезнь сердца (ИБС), показал высокую эффективность этого класса и возможность снижения сердечно-сосудистой смертности при лечении в течение 5 лет в среднем на 7–9%. При лечении БРА 1000 больных с АГ в течение 5 лет можно предотвратить развитие 9 инсультов, 7 случаев тяжелой ХСН и 20 основных сердечно-сосудистых осложнений (NNT=114, 144 и 50 соответственно). Эти 5 групп гипотензивных средств могут использоваться не только при монотерапии, но и как базовые при проведении комбинированного лечения. В европейских (2013 г.) и российских рекомендациях сартаны имеют наибольшее количество дополнительных показаний при лечении больных с АГ [1, 2]. Если в 2001 г. в Российских рекомендациях по лечению АГ показанием для использования сартанов являлось появление кашля на фоне приема иАПФ, то по мере накопления данных, полученных в РКИ, происходило постепенное расширение показаний к их применению (табл. 1).

Применение монотерапии, к сожалению, позволяет достичь целевого уровня АД только у 50% пациентов с АГ I степени или при наличии 1–2 факторов риска. У более тяжелых больных при наличии 3 и более факторов риска или более высокой степени АГ в большинстве случаев требуется проведение комбинированной терапии. Согласно последним статистическим данным, распространенность монотерапии в России выше, чем в других странах.

Являясь родоначальником препаратов БРА, лозартан обладает выраженным гипотензивным эффектом и, согласно ряду работ, не уступает представителям данной группы. Так, в многоцентровом РКИ лозартан в дозе

50 мг/сут на протяжении 12 нед. позволил добиться к 6-й нед. лечения контроля АД у 48% больных с легкой и умеренной АГ [5]. В случае недостижения контроля АД доза удваивалась, что отмечено у 61% больных, и позволила довести контроль АД до 54%. В стартовых дозах и после титрации лозартан и валсартан 80 и 160 мг показали сопоставимую эффективность в снижении АД у больных с легкой и умеренной АГ (I и II степени по современной классификации).

Данный тезис подтвержден целым рядом исследований (табл. 2).

В ряде работ отмечали более выраженный гипотензивный эффект других антагонистов ангиотензина II при сравнении с лозартаном, но и здесь различия были незначительными [6]. В мультицентровом РКИ, где сравнивалась эффективность олмесартана, лозартана, валсартана и ирбесартана у больных с эссенциальной гипертензией, лозартан лишь незначительно уступил олмесартану в снижении диастолического АД и не уступил 2 другим блокаторам АТ1 рецепторов ангиотензина II [7].

Применение БРА вместе с НПВП может уменьшить их гипотензивный эффект, т. к. последние нарушают синтез простагландинов I₂ и E₂, являющихся мощными стимуляторами секреции ренина, а снижение активности РААС ослабляет гипотензивный эффект БРААС.

Однако в работе M. Olsen M. et al. (1998–1999) оценивали двойным слепым перекрестным методом гемодинамические эффекты лозартана в дозе 50–100 мг/сут у 10 больных АГ на фоне 7-дневного применения индометацина 50 мг 2 р./сут или плацебо. Было выявлено достоверное увеличение массы тела, объема внеклеточной жидкости на фоне приема индометацина, но данные повторных измерений офисного АД в положении сидя и

Таблица 2. Сравнение эффективности различных блокаторов рецепторов ангиотензина II

Авторы	Дизайн исследования	Результаты	Недостатки исследования	Краткий вывод
Elliott et al.	Прямое сравнительное исследование валсартана 80 мг и лозартана 50 мг у пациентов с легкой и умеренной АГ в течение 12 нед., многоцентровое двойное слепое	Около 500 пациентов. Удвоение дозы через 6 нед. лечения. В обеих дозах валсартан и лозартан не различались по гипотензивному эффекту. Лозартан снижал уровень мочевой кислоты, в отличие от валсартана		Валсартан и лозартан сравнимы
Monterroso et al.	Прямое сравнительное исследование валсартана 80 мг и лозартана 50 мг у пациентов с легкой и умеренной АГ в течение 6 нед., многоцентровое двойное слепое	Валсартан 80 мг и лозартан 50 мг не различались по эффективности. При этом лозартан показал более плавное и более постоянное снижение АД в течение суток	Небольшая выборка – 187 пациентов	Валсартан и лозартан сравнимы
Conlin et al.	Метаанализ 43 исследований, 4 БРА (лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан), более 11 тыс. пациентов с АГ	Нет различий между сартанами, в т.ч. валсартаном и лозартаном по выраженности гипотензивного эффекта	Непрямые сравнения	Валсартан и лозартан сравнимы
Nixon et al.	Метаанализ 31 исследования (сравнение валсартана и других БРА), более 13 тыс. пациентов	Валсартан 160 и 320 мг более эффективно снижает АД, чем лозартан 100 мг	Малое количество исследований с высокими дозами БРА, непрямые сравнения	Валсартан лучше
Gould et al.	Непрямое сравнение фиксированных комбинаций амлодипин/валсартан, амлодипин/лозартан	Комбинация валсартана и лозартана с амлодипином обладала сопоставимой эффективностью		Валсартан и лозартан сравнимы

данные суточного АД-мониторирования достоверно не изменились. Отмечались тенденция к повышению систолического АД в дневное время и снижение его в вечернее и ночное время. Авторы не исключают, что более длительное применение НПВС может в большей степени повлиять на гипотензивный эффект лозартана. В другой работе P. Conlin et al. (2000) применение индометацина ретард в дозе 75 мг/сут. на фоне лечения 111 больных АГ лозартаном в дозе 50–100 мг при суточном мониторинговании АД достоверно повысило уровень САД и ДАД (более 68% больных), что показывает ослабление гипотензивного эффекта лозартана при сочетании с НПВС [8–12]. Влияние ацетилсалициловой кислоты (АСК) при лечении больных АГ блокаторами АТ1 рецепторов также неоднозначно. В ряде метаанализов, в частности у больных с ХСН, показано отсутствие отрицательного влияния АСК на гипотензивную эффективность сартанов, в других работах и метаанализах эта эффективность снижалась.

С учетом современных рекомендаций при использовании ацетилсалициловой кислоты необходимо стремиться к ее применению в минимальных дозах – 75–100 мг/сут, а в случаях, когда положительный эффект аспирина вызывает сомнения, следует воздержаться от его использования совместно с БРААС.

Обсуждая эффективность основных классов гипотензивных препаратов, следует отметить, что, несмотря на незначительные их различия между собой по влиянию на снижение АД и основные конечные точки, по данным последних метаанализов, отмечены некоторые особенности: так, диуретики показали себя значительно лучше в плане профилактики сердечной недостаточности, а БАБ наименее эффективны для профилактики инсультов. В то же время антагонисты кальция выглядят лучше других в профилактике церебральных осложнений и общей смертности, но менее других эффективны у больных с ХСН. ИАПФ оказались весьма полезны для профилактики ИБС и несколько уступают в профилактике инсульта. Все блокаторы РААС наиболее эффективны для профилактики сердечной недостаточности, но в профилактике ИБС сартаны уступают иАПФ [4]. Поэтому сравнение различных классов гипотензивных препаратов не позволяет определенно рекомендовать какой-либо из них в зависимости от ситуации, но можно предпочесть тот или иной класс или их рациональную комбинацию.

Наиболее рациональной и часто используемой в настоящее время считается комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (БРААС) (иАПФ

или сартаны) с антагонистами кальция и/или диуретиками. При этом, как было указано, прогноз заболевания наряду с достижением целевого уровня АД определяется также влиянием на модификацию ФР, предотвращением ПОМ и ССЗ.

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) является одним из наиболее часто встречающихся и важнейших факторов, влияющих на прогноз и течение заболевания [5]. Увеличение толщины задней стенки ЛЖ всего на 1 мм увеличивает риск развития инфаркта миокарда, инсульта. В связи с этим в последние годы ужесточаются критерии оценки ГЛЖ. Одним из наиболее важных показателей, характеризующих ГЛЖ, является определение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) по данным эхокардиографии (Эхо-КГ). В настоящее время критерии ГЛЖ по данным ИММЛЖ ужесточились для женщин со 110 до 95 г/м², а у мужчин – со 125 до 115 г/м². Предотвращение развития ГЛЖ или ее регресс у больных с АГ значительно улучшает прогноз заболевания, в связи с чем контроль этого показателя представляется крайне важным. В нескольких РКИ (НОРЕ, SYSTEUR) была выявлена достоверная корреляция между развитием сердечно-сосудистых осложнений и регрессом или предотвращением развития ГЛЖ [13, 14]. При обследовании больных с АГ и ГЛЖ часто еще до возникновения систолической дисфункции регистрируется диастолическая дисфункция ЛЖ. Так, по данным M. Iriartek et al. (1995), при Эхо-КГ исследовании больных с АГ с применением доплеровского метода и определением E/A ≤0,8 нарушения отмечались у 90% больных с ГЛЖ, 25% больных с АГ без ГЛЖ и лишь у 8% лиц без АГ. Вовремя начатая и успешная терапия позволяет у большей части таких больных предупредить в последующем развитие тяжелой систолической дисфункции ЛЖ с клиническими проявлениями сердечной недостаточности.

О важной роли диастолической дисфункции у больных с АГ и ГЛЖ может свидетельствовать тот факт, что еще 20 лет назад предложенная эхокардиографическая классификация «гипертонического сердца» подразумевала определение I степени на основании наличия диастолической дисфункции, а II степень – при сочетании ее с признаками ГЛЖ [15]. Для III степени необходимы были клинические проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) при сохраненной фракции выброса (ФВ) >50%, и лишь IV степень характеризовалась снижением систолической функции ЛЖ с ФВ <50% наряду с дилатацией камер сердца. В последние годы

**Таблица 3. Комбинации гипотензивных препаратов
Рекомендации СОГ/СОК 2013 г.**

	иАПФ	БРА	ТД	β-АБ	АК дигидр	АК недигидр
иАПФ	Н	Н	Р	В	Р	Р
БРА	Н	Н	Р	В	Р	Р
ТД	Р	Р	Н	Р	Р	Р
β-АБ	В	В	Р	Н	Р	Н
АК дигидр	Р	Р	Р	Р	Н	В
АК недигидр	Р	Р	Р	Н	В	Н

иАПФ – ингибиторы АПФ; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; ТД – тиазидные диуретики; β-АБ – бета-адреноблокаторы; АК дигидр – антагонисты кальция дигидропиридиновые; АК недигидр – антагонисты кальция недигидропиридиновые; Р – рациональные комбинации; В – возможные комбинации; Н – нерациональные комбинации



- Значимый регресс ГЛЖ¹ • Гипоурикемический эффект² • Контроль АД 24 часа³
- Самый назначаемый сартан в России⁴ • Высокая приверженность терапии⁵

ПРАВИЛЬНЫЙ СТАРТ

УВЕРЕННЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ЛОЗАП®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-004055/10. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лозартан. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: ангиотензина II рецепторов антагонист. КОД АТХ: С09СА01. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, при непереносимости или неэффективности терапии ингибиторами АПФ); снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе инсульта) и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка; диабетическая нефропатия или гиперкреатинемия и протеинурии (соотношение альбумина мочи и креатинина более 300 мг/г) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сопутствующей артериальной гипертензией (снижение прогрессирования диабетической нефропатии до терминальной стадии хронической почечной недостаточности). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата; одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом и пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин); тяжелые нарушения функции печени (опыт применения отсутствует; более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: артериальная гипотензия, сердечная недостаточность с сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью, тяжелая хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA, сердечная недостаточность с угрожающими жизни аритмиями, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, гиперкалиемия, возраст старше 75 лет, применение у представителей негроидной расы, сниженный объем циркулирующей крови, нарушения водно-электролитного баланса, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, почечная/печеночная недостаточность, состояние после трансплантации почки (отсутствует опыт применения), аортальный и митральный стеноз, ангионевротический отек в анамнезе, первичный гиперальдостеронизм, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь, вне зависимости от приема пищи, 1 раз в сутки. При АГ: начальная доза – 50 мг/сут, может быть увеличена до 100 мг/сут. При хронической сердечной недостаточности: начальная доза – 12,5 мг/сут, доза титруется с недельным интервалом и только по этому показанию возможно увеличение до максимальной суточной дозы 150 мг в сутки. Снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (в т. ч. инсульта) и смертности у пациентов с АГ и ГЛЖ: начальная доза – 50 мг/сут, может быть увеличена до 100 мг/сут. Защита почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и протеинурией: начальная доза – 50 мг/сут, в дальнейшем рекомендуется увеличить дозу до максимальной суточной дозы 100 мг 1 раз в сутки с учетом степени снижения артериального давления. Пациентам с дегидратацией, получающим диуретики в высоких дозах, с заболеваниями печени в анамнезе рекомендуется более низкая доза препарата – 25 мг/сут. Пациентам старше 75 лет лечение рекомендуется начинать с дозы 25 мг/сут, однако обычно коррекцию дозы таким пациентам проводить необязательно. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (УКАЗАНЫ ТОЛЬКО ЧАСТЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ, СМ. ПОЛНУЮ ИНСТРУКЦИЮ): анемия, головокружение, вертиго, выраженное снижение АД, нарушение функции почек, почечная недостаточность, астения, слабость, гиперкалиемия, повышение концентраций мочевины, креатинина и калия в плазме крови, гипогликемия. ПЕРЕДОЗИРОВКА: лечение симптоматическое, при необходимости следует увеличить объем циркулирующей крови, например, путем внутривенного введения 0,9%-го раствора натрия хлорида. В случае необходимости могут быть назначены симпатомиметические препараты. Выведение лозартана и его активного метаболита с помощью гемодиализа малоэффективно. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: алискирен, бета-адреноблокаторы, симпатолитики, диуретики, трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, баклофен и амифостин, калийсберегающие диуретики (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препараты калия, заменители соли, содержащие калий, и другие средства, которые могут повышать содержание калия в плазме крови (гепарин), НПВП, ингибиторы АПФ. ФОРМЫ ВЫПУСКА: 12,5, 50 и 100 мг по 30 или 90 таблеток в упаковке.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ

1. Чихладзе Н.М. и др. // Системные Гипертензии. – 2011. – № 4. – С. 12–17. 2. Бойцов С.А. Особенности органопротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II // Сердце. – 2007. – Т. 6. – № 4. 3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Колос И.П. Блокаторы рецепторов к ангиотензину – осознанный выбор пациента // Consilium Medicum. – Системные Гипертензии. – 2005. – прил. 2. 4. Лозап® и Лозап® Плюс, IMS, коммерческий канал, УТД октябрь 2014. 5. Ueda T. et al. Hypertension Research. 2012; 35: 708–714.

многие работы подтвердили частое возникновение диастолической дисфункции у больных с АГ и ГЛЖ, предшествовавшей в дальнейшем развитию систолической дисфункции [16].

В многоцентровом РКИ EDEN (The Effect of Losartan plus Hydrochlorothiazide Combination on Therapy on Left Ventricular Diastolic Function in Patient with Hypertension) использование комбинации лозартан/гидрохлортиазид достоверно улучшало показатели диастолической функции ЛЖ по параметрам e и E/e при динамическом контроле Эхо-КГ [17]. Эти данные подтверждались достоверным ($p < 0,001$) снижением такого важнейшего маркера сердечной недостаточности, как мозговой натрий-уретический пептид (BNP) за 24 нед. лечения. В этом же исследовании была показана возможность достоверного уменьшения объема левого предсердия на фоне лечения комбинацией этих препаратов, что позволяет объяснить снижение частоты фибрилляции предсердий (ФП). В исследовании LIFE у больных с АГ и ГЛЖ в группе, леченной лозартаном, по сравнению с группой, леченной ателололом, на 33% реже регистрировались пароксизмы ФП [5].

Эти исследования во многом предопределили использование лозартана как компонента upstream-терапии у больных с АГ и пароксизмальной формой ФП. Метаанализ, проведенный A. Kirhlau et al. (2006), указал на снижение количества новых пациентов с ФП на фоне лечения БРААС на 18% (ДИ=0,70-0,97). Но при анализе больных именно с АГ только лозартан, по данным исследования LIFE, позволил достоверно на 33% (ДИ=0,54-0,81) снизить количество новых случаев ФП.

Среди различных блокаторов АТ1 рецепторов ангиотензина II лозартан выделяется уникальной способностью снижать уровень мочевой кислоты. Этот эффект обусловлен действием лозартана, а не его основного метаболита EXP-3174, которому отдают главенствующую роль в гипотензивном действии препарата. Применение лозартана приводит к увеличению экскреции мочевой кислоты с мочой и вызывает снижение ее сыровоточной концентрации в крови. В исследовании LIFE было показано высокодостоверное дозозависимое снижение уровня мочевой кислоты на фоне применения лозартана [5]. Это привело к рекомендации Европейского общества ревматологов относительно выбора лозартана как первого препарата у больных с подагрой и повышением уровня АД [18].

Возможность снижения повышенного уровня мочевой кислоты у больных с АГ на фоне применения других сартанов или иАПФ не имеет столь прочной доказательной базы, и хотя в некоторых исследованиях указывается такая возможность, урикозурический эффект лозартана выглядит значительно более сильным и убедительным.

Профилактика инсультов у больных с АГ на фоне антигипертензивной терапии является одной из важнейших задач врача-терапевта. В этом вопросе профилактическое лечение представляется нам даже более важным, чем лечение уже произошедшего события. Мы уже упоминали о том, что прямых РКИ по сравнению различных классов препаратов, имеющих близкий дизайн и одинаковые конечные точки, не слишком много. Поэтому имеет смысл внимательно отнестись к другому метаанализу 2015 г., где сравнивали влияние различных гипотензивных препаратов на риск развития инсульта у 227 754 пациентов по результатам 17 исследований. Метаанализ позволил выявить достоверное снижение количества инсультов на 17% (ДИ=0,79-0,89, $p < 0,01$) при применении антагонистов кальциевых каналов и негативную роль β -АБ при сравнении с другими классами (ДИ=1,26-1,61, $p < 0,01$, среднее увеличение на 42%) [19].

БРА занимают в этой шеренге 2-е место, хотя риск развития инсультов снижается также на 17%, но ДИ=0,59-1,16, $p=0,03$. При оценке влияния на этот показатель всех БРААС (БРА и иАПФ) результаты становятся значительно хуже, а изученные отдельно иАПФ показывают тенденцию (хоть и недостоверную) к увеличению количества инсультов. При этом если присмотреться к деталям, то из 6 включенных в метаанализ исследований по сартанам только в 2 из них (LIFE с лозартаном и SCOPE с кандесартаном) зарегистрирован достоверный положительный результат со снижением риска развития инсульта на 42%. Применение других препаратов из этой группы давало весьма разноречивые результаты.

Из всех исследований с использованием иАПФ только в исследовании PROGRESS с периндоприлом были получены аналогичные результаты [20]. С учетом того, что чаще всего в практической работе риск инсульта наиболее велик у тяжелых больных, а комбинация сартана с антагонистом кальциевых каналов является рациональной, имеет смысл начинать с нее, а при необходимости может быть добавлен диуретик. В случае отсутствия эффекта или недостижения целевого уровня потребуется искать другие комбинации.

Несмотря на то, что все блокаторы АТ-1 рецепторов ангиотензина II относятся к одной группе медикаментозных средств, имеют много общих эффектов и высокий уровень безопасности их применения, есть определенные различия в их фармакокинетике, что обуславливает особенности их использования и позволяет в ряде конкретных случаев осуществить наиболее оправданный выбор даже среди этих близких между собой средств.

Основываясь в настоящее время на данных доказательной медицины, мы можем отметить, что если применение любого из сартанов у больных с АГ может быть полезно (в данном случае большее значение имеют индивидуальная чувствительность и отсутствие побочных нежелательных явлений), то, например, по показанию ХСН, согласно инструкции к применению и той же доказательной базе, мы можем использовать только 3 из 8 имеющихся сартанов, а именно лозартан, валсартан и кандесартан. Для 5 остальных сартанов показания к применению при данной патологии отсутствуют. Это связано не только с малым количеством многоцентровых РКИ. Так, недавно доложенные на сессии Американского общества кардиологов результаты проспективного РКИ с заслепленными конечными точками SUPPORT у 1147 амбулаторных пациентов с АГ и ХСН показали, что добавление олмесартана, титровавшегося до 40 мг/сут, к базисной терапии не улучшало клинические исходы по сравнению с контрольной группой, но ухудшало функцию почек у этих больных [21].

Эффект лозартана при ХСН во многом определяется дозой препарата. Так, H. Svanström et al. на основании результатов Датского регистра за 1998–2008 гг. продемонстрировали: у пациентов старше 45 лет, впервые госпитализированных в связи с ХСН, сравнение общей смертности при использовании лозартана и кандесартана показало, что лозартан в дозе 12,5 и 50 мг, как и кандесартан в дозах 4,8, 16 и 32 мг не привели к статистически достоверному снижению смертности у более чем 7500 больных [22]. Доза лозартана 100 мг вызывала достоверное снижение общей смертности (ДИ=0,49-1,00). Данная работа дает возможность правильной оценки результатов исследования ELITE-II, где применение лозартана, титровавшегося в дозе от 12,5 до 50 мг/сут у больных с ХСН, не позволило превзойти применение иАПФ каптоприла, титровавшегося до максимально разрешенной дозы 150 мг/сут. Такие вторичные конечные точ-

ки, как прогрессирование ХСН, количество госпитализаций также достоверно не снизились. Несмотря на меньшее количество нежелательных эффектов в группе, леченной лозартаном, по сравнению с таковыми в группе, леченной каптоприлом, добиться снижения смертности от всех причин не удалось [23].

Отличная переносимость и низкая частота побочных эффектов при лечении сартанами (в частности лозартаном), сравнимые с плацебо, делают этот класс гипотензивных препаратов наиболее привлекательным. Высокая эффективность и незначительное количество побочных эффектов приводят к тому, что приверженность больных лечению этими препаратами значительно выше по сравнению с таковой при применении других основных классов гипотензивных средств. В практической работе наиболее часто встречающейся причиной повышения АД выше целевых уровней и развития сердечно-сосудистых осложнений является нерегулярный прием или самостоятельная отмена гипотензивных средств. Главными причинами низкой приверженности терапии становятся возникновение побочных эффектов и недостаточная эффективность действия препаратов.

Низкая частота нежелательных явлений даже среди БРААС выдвигает сартаны в настоящее время на ведущие позиции в лечении АГ. Крайне редкое, в отличие от иАПФ, развитие сухого кашля, связанное в большей степени с влиянием субстанции Р и, особенно, интрокинина А, дает сартанам преимущество, о котором практические врачи по большей части осведомлены.

Другим, менее частым, но более опасным осложнением при лечении иАПФ является возникновение ангионевротического отека, который в ряде случаев сочетается с ларингоспазмом и отеком гортани и может быть жизнеугрожающим состоянием. В монографии Б.А. Сидоренко и Д.В. Преображенского отмечено, что почти у 60% больных с данным осложнением взаимосвязь между приемом иАПФ и ангионевротическим отеком выявляется только через несколько месяцев, или больные после исчезновения симптомов продолжают прием иАПФ. Наибольший риск имеется у больных с поливалентной аллергией или тех, у кого ранее возникал ангионевротический отек после применения другого иАПФ [24]. В большом метаанализе A.Y. Gupta, N. Charman и F. Dixon риск возникновения ангионевротического отека при рутинном применении сартанов невелик и составляет $\approx 0,03\%$ случаев. Однако применение сартанов у больных АГ, у которых на предшествующей терапии иАПФ был зарегистрирован ангионевротический отек, повышает риск возможного его возникновения в 2–17 раз [25]. По данным этого метаанализа, он достигает 0,11% в год, но даже у этой категории больных составляет менее половины случаев, возникающих при лечении иАПФ. При сравнении кандесартана, телмисартана, валсартана и лозартана последний ассоциируется с наименьшим количеством случаев и достоверно реже вызывает данное осложнение.

Частое сочетание АГ как важнейшего фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений и ИБС предопределяет важность метаболической нейтральности или, предпочтительно, положительного гиполлипидемического эффекта гипотензивных средств. В работе S.-M. Kyvelou, G.P. Vyssoulis, E.A. Karapanou была показана возможность сартанов наряду со значительным снижением уровня АД улучшать показатели липидного обмена [26]. У 2438 больных АГ, наблюдавшихся 6 мес. и получавших монотерапию сартанами, было отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности

(ХС-ЛПНП), аполипопротеидов В и триглицеридов (ТГ). При этом отмечено и достоверное повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). По положительному влиянию на повышение уровня ХС-ЛПВП лозартан показал себя лидером среди других сартанов.

Еще одной важной нишей для практического использования лозартана оказался синдром Марфана. В экспериментальных работах на животных отметили уменьшение расширения корня аорты при применении данного препарата. Проведенное M. Groenink, A.W. Den Hartog, R. Franken et al. исследование у 145 взрослых пациентов с синдромом Марфана показало, что добавление лозартана к стандартному лечению БАБ уменьшает расширение корня и дуги аорты, в т. ч. у больных после хирургического лечения [27]. В работе R.V. Lacto, H.C. Dietz, L.A. Sleeper et al. использование лозартана в средней дозе 85 мг против атенолола 151 мг показало сопоставимую эффективность обоих лекарственных препаратов для профилактики расширения корня аорты [28].

Таким образом, на основании доступных нам научных исследований, последних метаанализов мы постарались определить для практических врачей те основные ниши, где использование блокаторов АП рецепторов ангиотензина II и, в частности, лозартана может быть наиболее целесообразным. Хотелось бы обратить внимание на те случаи, где сочетание АГ с определенными ФР, ПОМ и сердечно-сосудистыми осложнениями имеет наиболее существенную доказательную базу для применения лозартана и где наш собственный клинический опыт позволяет считать, что данная группа лекарственных средств будет наиболее эффективной и безопасной.

В реальной клинической практике все чаще используются качественные дженерические препараты, но даже среди них мы стараемся выбирать те, которые имеют собственную доказательную базу. Так, в исследовании CORD [29] гипотензивный эффект и влияние на предотвращение сердечно-сосудистых осложнений одного из лучших иАПФ рамиприла сравнивались с таковыми дженерика лозартана (Лозап, «Зентива», Чешская Республика). Исследование показало, что в группах, леченных рамиприлом 5 мг и Лозапом 50 мг, а также рамиприлом 10 мг и Лозапом 100 мг, гипотензивный эффект и влияние на предотвращение сердечно-сосудистых осложнений статистически достоверно не различались. При этом количество нежелательных явлений в группе пациентов, принимавших Лозап, встречалось в 8 раз реже.

Антигипертензивная эффективность препаратов Лозап и Лозап плюс была оценена и в открытом последовательном проспективном несравнительном российском исследовании И.Е. Чазовой с соавт. [30]. В исследовании было показано, что Лозап и Лозап плюс обеспечивают стабильный равномерный антигипертензивный эффект на протяжении 24 ч и оказывают положительное корригирующее действие на суточный профиль АД, позволяя у большинства больных достичь целевого уровня АД и увеличить приверженность лечению.

Применение Лозапа и Лозапа плюс характеризовалось высокой приверженностью лечению. До 92% больных продолжили прием препарата после окончания исследования. Высокая эффективность, а также хорошая переносимость и приверженность лечению Лозапом и Лозапом плюс позволяют у большинства больных достичь целевого уровня АД и предупреждать развитие ПОМ и ассоциированных клинических заболеваний.

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

Ингибитор АПФ плюс блокатор кальциевых каналов: предпочтительная комбинация у больных АГ высокого риска

ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

Профессор Ю.А. Карпов, к.м.н. К.А. Талицкий

Для цитирования. Карпов Ю.А., Талицкий К.А. Ингибитор АПФ плюс блокатор кальциевых каналов: предпочтительная комбинация у больных АГ высокого риска // РМЖ. 2015. № 27. С. 1590–1593.

Комбинированная терапия в настоящее время рассматривается как основной подход в лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Считается, что у половины больных АГ целевые уровни АД недостижимы в условиях монотерапии, особенно у больных с выраженным повышением АД (160/100 мм рт. ст. и выше), а также с сопутствующей сердечно-сосудистой или почечной патологией, сахарным диабетом (СД), субклиническим поражением органов-мишеней, у которых могут быть выбраны более низкие целевые уровни АД. Возможность выбора более низких целевых значений требует индивидуального подхода и тщательной оценки переносимости терапии, однако может быть оправданной у значительной части больных АГ. Так, в недавно завершившемся исследовании SPRINT было показано, что при выборе более низких целевых значений АД (систолическое АД (САД) <120 мм рт. ст.) у больных АГ, не страдавших СД, но имевших высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (легкая и умеренная ХПН, возраст >75 лет или 10-летний риск ССО ≥15% по Фраммингемской шкале) удается добиться дополнительного снижения риска ССО на 25%. В крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (SHEP, SCOPE, HOT, ALLHAT, INVEST, LIFE, STOP) было продемонстрировано, что для достижения целевых значений АД и уменьшения нагрузки на органы-мишени 45–93% пациентов требуется гипотензивная терапия с включением 2 и более препаратов. В упомянутом исследовании SPRINT среднее число гипотензивных препаратов, получаемых больным, составило 1,8 в группе стандартных целевых уровней (САД 135–139 мм рт. ст.) и 2,8 – в группе интенсивного снижения АД (целевое САД <120 мм рт. ст.). Широкое использование комбинированной терапии, в т. ч. в форме полно- и низкодозовых фиксированных комбинаций, поддерживается действующими российскими и европейскими рекомендациями по АГ. У больных высокого риска комбинированная гипотензивная терапия рекомендована в качестве стартовой.

Необходимо отметить, что даже в амбулаторной практике большинство больных АГ могут быть отнесены к категориям высокого и очень высокого риска. Так, в observationalном исследовании CONTROLRISK, проведенном на европейской популяции больных, высокий и очень высокий риск ССО был отмечен у 60,3% больных АГ, наблюдаемых врачами общей практики, и у 75,1% – наблюдаемых кардиологами (Barrios et al., 2007).

Выбор той или иной комбинации гипотензивных препаратов нередко может представлять определенные затруднения для практического врача, особенно при отсутствии у больного однозначных показаний к назначению конкретного препарата (например, перенесенный

инфаркт миокарда для бета-блокаторов (ББ), СД для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II, беременность для метилдопы и т. п.). В то же время результаты крупных сравнительных исследований комбинированной терапии АГ позволяют увереннее ориентироваться среди многочисленных комбинаций гипотензивных препаратов.

В широко известном исследовании ASCOT-BPLA у больных АГ с факторами риска применение комбинации ингибитора АПФ периндоприла и блокатора кальциевых каналов (БКК) амлодипина привело к снижению риска ССО на 16% по сравнению с комбинацией ББ ателолола и тиазидного диуретика (ТД) бендрофлуметиазида. При этом необходимо заметить, что изначально данное исследование имело целью сравнить эффективность терапевтических стратегий, основанных на «старых» (ББ и ТД) и «новых» (БКК и ингибиторы АПФ) гипотензивных препаратах. По итогам исследования комбинированную гипотензивную терапию получали 78% больных.

В исследовании ACCOMPLISH, которое на сегодняшний день является единственным исследованием с прямым сравнением 2 комбинаций гипотензивных препаратов у всех пациентов, включенных в исследование, было продемонстрировано преимущество комбинации ингибитора АПФ с БКК над комбинацией ингибитора АПФ с ТД. Исследование было остановлено досрочно, когда стало очевидным преимущество комбинации БКК амлодипина и ингибитора АПФ бенazeприла над комбинацией бенazeприла и ТД гидрохлортиазида (ГХТЗ) (рис. 1). В исследование было включено более 11 тыс. больных АГ с высоким риском ССО. 46% больных стра-



Рис. 1. Частота первичных конечных точек у больных АГ с высоким риском ССО на фоне терапии бенazeприлом и амлодипином либо бенazeприлом и ГХТЗ. Исследование ACCOMPLISH (Jamerson et al., 2008)

ДВОЙНАЯ ПОБЕДА!

дали ИБС, 60% – СД, 13% перенесли нарушения мозгового кровообращения. На момент включения в исследование 97% больных получали гипотензивную терапию, исходный уровень АД составлял 145/80 мм рт. ст. Важно отметить, что на момент окончания исследования разница по уровню АД между группами сравнения была минимальной (0,9/1,1 мм рт. ст.), что не позволяет объяснить наблюдаемую разницу в частоте клинических исходов различиями в достигнутом уровне АД и является важным аргументом в пользу выбора комбинации ингибитора АПФ с БКК в качестве базовой терапии у больных АГ высокого риска. В исследовании ASCOT средняя разница АД между группами составляла 2,7/1,9 мм рт. ст. в пользу комбинации ингибитора АПФ и БКК. Это может частично объяснять наблюдаемые различия в частоте ССО, однако свидетельствует и о более надежном контроле АД при выборе комбинации ингибитора АПФ и БКК, что особенно важно для больных с высоким риском ССО. Последующий анализ результатов исследования ASCOT показал, что даже с учетом различий в уровне АД между группами больных в группе БКК и ингибитора АПФ частота ССО была на 13% ниже ($p < 0,014$), а ОНМК – на 17% ниже ($p < 0,018$), чем в группе ББ и ТД.

Возможной причиной очевидного лидерства комбинации БКК и ингибитора АПФ, помимо их высокой антигипертензивной эффективности, может быть широкая распространенность факторов риска и ассоциированных клинических состояний, при которых тот или иной компонент комбинации демонстрирует наибольшую эффективность «за пределами» стабилизации АД. У больных с нарушениями углеводного обмена, метаболическим синдромом применение ингибиторов АПФ более предпочтительно по сравнению с ББ и ТД. В исследовании STAR у больных АГ с нарушенной толерантностью к глюкозе комбинация трандолаприла с верапамилом замедленного высвобождения одинаково эффективно снижала АД по сравнению с комбинацией лозартана и ГХТЗ, но достоверно реже приводила к развитию СД (11% против 26%, $p = 0,002$) и ассоциировалась с лучшими показателями гликемии (Bakris et al., 2007). Аналогичные результаты были получены при анализе данных исследования INVEST, где применение верапамила и трандолаприла ассоциировалось с более низким риском развития СД, по сравнению с группой больных, получавших ателолол и ГХТЗ (снижение риска на 15%), хотя частота ССО была одинаковой в обеих группах (Cooper-DeHoff et al., 2009). Эти данные часто приводят в качестве аргумента в пользу того, что дигидропиридиновые БКК обладают более мощным протективным действием в отношении риска ССО у больных АГ.

В отличие от диуретиков, БКК метаболически нейтральны и являются рекомендованными препаратами при атеросклеротическом поражении коронарного, церебрального или периферического бассейнов, а также у пожилых больных. Поскольку 20–40% больных АГ имеют сопутствующие нарушения углеводного обмена, от 13 до 21% страдают ИБС, а самым распространенным поражением органов-мишеней является гипертрофия левого желудочка (22–42% больных), при которой ингибиторы АПФ обычно являются препаратом первого выбора, становится очевидным, почему применение комбинации БКК и ингибиторов АПФ выглядит предпочтительным для большинства больных АГ с повышенным риском ССО (Mancia et al., 2007; Barrios et al., 2007).

Вместе с тем гипотензивная эффективность препаратов имеет не меньшее значение, чем благоприятный метаболический профиль. В исследовании de la Sierra et al. (2004) с помощью суточного мониторинга АД



РЕКЛАМА

Контролирует АД, снижая риск сердечно-сосудистых осложнений¹

Защищает органы-мишени (снижение риска инсульта, деменции и протеинурии)^{1,2,3}



1. Staessen J. et al. Lancet 1997; 350: 757–64
2. Forette F. et al. Arch Intern Med 2002; 162(18): 2046-2052
3. Voyaki S. et al J Hypertens. 2001; 19(3): 511-9



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭНАНОРМ®

Торговое название: Энанорм. МНН или группировочное название: нитрендипин + эналаприл. Лекарственная форма: таблетки 20 + 10 мг. Показания к применению: Эссенциальная гипертензия. Противопоказания: повышенная чувствительность к эналаприлу, нитрендипину или любому вспомогательному веществу препарата и другим производным дигидропиридина; наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с лечением ингибиторами АПФ; наследственный или идиопатический ангионевротический отек; беременность, период лактации; шок, коллапс; острая сердечная недостаточность; различные патологические синдромы и состояния, если при их течении отмечается нестабильная гемодинамика; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана и гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; тяжелые нарушения функции почек или гемодиализ; тяжелые нарушения функции печени; непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет; выраженная артериальная гипотензия; при условиях нестабильной гемодинамики: острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA классификации. Способ применения и дозы: внутрь, не более 1 таблетки в сутки, таблетки следует проглатывать целиком, не разламывая и не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Рекомендуется подбирать дозы компонентов путем коррекции дозы в индивидуальном порядке. Пациентам с легкими и умеренными нарушениями функции печени препарат следует назначать с осторожностью. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью при применении препарата необходимо оценивать функцию почек. Побочное действие: «приливы» крови к коже лица, периферические отеки, тахикардия, головокружение, выраженное снижение АД, головная боль, кашель, тошнота, диспепсия, эритематозная сыпь. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью: аортальный стеноз, цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца, коронарная недостаточность, тяжелые аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани, угнетение костномозгового кроветворения, сахарный диабет, гиперкалиемия, состояние после трансплантации почки, почечная недостаточность, легкие или умеренные нарушения функции печени, диета с ограничением поваренной соли, состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови, пожилой возраст. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

сравнивалась эффективность фиксированных комбинаций нитрендипин/эналаприл и лозартан/ГХТЗ. В многоцентровое двойное слепое параллельное исследование было включено 97 пациентов с АГ (офисное диастолическое артериальное давление (ДАД) – 90–109 мм рт. ст., дневное ДАД – >85 мм рт. ст.). Через 2–3 нед. приема плацебо участники исследования были рандомизированы в группы нитрендипин/эналаприл и лозартан/ГХТЗ. Продолжительность исследования составила 4 нед. У пациентов, получавших комбинацию нитрендипин/эналаприл, отмечалось более значимое уменьшение практически всех исследуемых показателей (суточное, дневное и офисное САД и ДАД) и лучший контроль АД, при этом разница в частоте достижения контроля САД (<140 мм рт. ст.) была статистически значимой (42,2% против 22,4%; $p=0,048$). Частота побочных эффектов, возникших вследствие лечения, составила 27,1% против 14,3%, однако разница не была статистически достоверной.

Комбинация эналаприла и нитрендипина впервые хорошо зарекомендовала себя в крупном многоцентровом исследовании SYST-EUR (Staessen et al., 1997), одним из первых показавшем пользу от назначения гипотензивной терапии при изолированной систолической АГ у пожилых. Пациенты были рандомизированы в группы нитрендипина 10–40 мг/сут либо плацебо. При необходимости для достижения адекватного контроля АД (САД <140 мм рт. ст.) к терапии последовательно добавляли эналаприл 5–20 мг/сут и ГХТЗ 12,5–25 мг/сут либо соответствующее плацебо в группе сравнения. Через 2 года в группе активной терапии частота инсультов была ниже на 42%, ССО – на 31%. После обнародования результатов исследования пациентам группы плацебо было предложено то же лечение, что и в группе вмешательства, и исследование продолжалось еще 6 лет в формате регистра. Если на первом году лечения комбинированную терапию эналаприлом и нитрендипином получали 34% больных активной группы, то за время дальнейшего наблюдения процент больных, получавших комбинацию препаратов, вырос до 56%. В субанализе исследования SYST-EUR, посвященном эффектам комбинированной терапии, было установлено, что добавление эналаприла к нитрендипину приводило к дополнительному снижению САД на 3,1 мм рт. ст. и снижению общей смертности на 32% по сравнению с таковыми при монотерапии нитрендипином (Thijs et al., 2010).

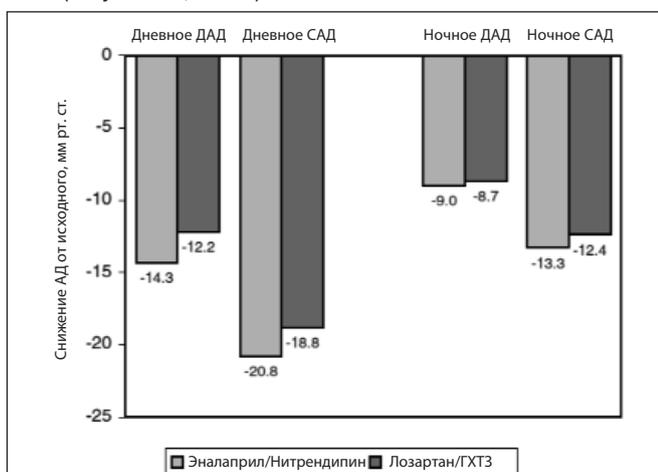


Рис. 2. Снижение дневного и ночного АД по данным СМАД на фоне терапии комбинацией эналаприла и нитрендипина либо комбинацией лозартана и ГХТЗ (de la Sierra, 2004)

В испанском исследовании ENVIDA терапия фиксированной комбинацией эналаприла 10 мг и нитрендипина 20 мг сравнивалась с монотерапией амлодипином 10 мг/сут у 323 больных АГ, которые ам достигли целевых значений АД на терапии амлодипином 5 мг/сут (Marin-Iranzo et al., 2005). Через 6 нед. терапии частота достижения целевых значений АД была одинакова в обеих группах пациентов (55% и 60,2% соответственно; $p=0,4588$). Однако частота побочных эффектов была значительно ниже в группе комбинированной терапии (19,8% против 37%; $p=0,0029$), преимущественно за счет снижения частоты отеков нижних конечностей (соответственно 11,1% и 33,6%; $p<0,0001$). Данный побочный эффект характерен для БКК дигидропиридинового ряда и обусловлен артериолярной вазодилатацией, а ингибиторы АПФ, способствуя венодилатации, снижают вероятность развития отека.

В польском исследовании Bryl et al. (2005) у больных АГ с неадекватным контролем АД на фоне терапии эналаприлом 10 мг/сут сравнивалась эффективность 2 стратегий: увеличения дозы эналаприла до 20 мг/сут или добавления нитрендипина 20 мг/сут. Исследование имело перекрестный дизайн. Выяснилось, что в подгруппе больных ИСАГ комбинированная терапия была достоверно более эффективна по сравнению с монотерапией и приводила к значимому улучшению качества жизни уже вскоре после начала лечения, хотя в среднем показатели качества жизни не продемонстрировали значимых различий между группами. Средняя величина снижения АД в группах также была одинаковой (14/8 мм рт. ст. в течение 4 нед.).

В испанском исследовании CENIT изучались эффективность и переносимость фиксированной комбинации эналаприла 10 мг и нитрендипина 20 мг у амбулаторных пациентов первичного звена (de la Sierra et al., 2009). В исследование включались больные АГ, не достигшие рекомендованных действовавшими рекомендациями целевых уровней АГ (т. е. с АД более 140/90 мм рт. ст. для всех категорий больных и более 130/85 мм рт. ст. для больных СД), а также пациенты, плохо переносившие ранее назначенное лечение. В ходе 3 мес. наблюдения все пациенты получали фиксированную комбинацию эналаприла и нитрендипина. Всего было включено 6537 пациентов, средний возраст составил 62,8 года, у 42,3% выявлялись гиперлипидемия, у 29,3% – ожирение, у 23,9% – СД. Курили (или прекратили курение в течение ближайших 5 лет) 32,1% больных. Средний уровень АД до

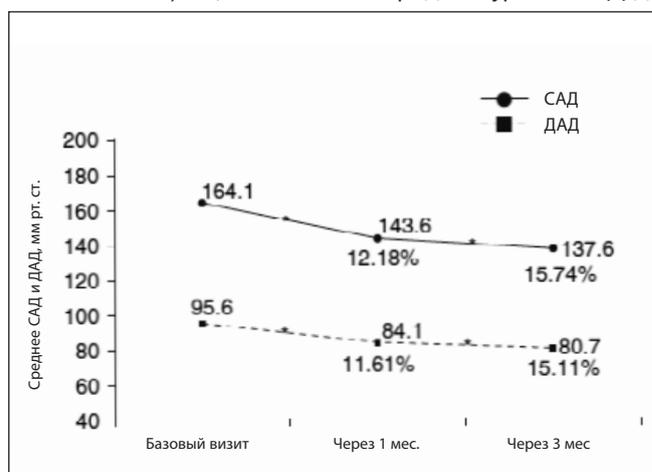


Рис. 3. Динамика САД и ДАД на фоне терапии комбинацией эналаприла и нитрендипина (de la Sierra, 2009)

начала лечения составлял 165/96 мм рт. ст. Таким образом, значительная часть включенных пациентов может быть отнесена к категориям высокого и очень высокого риска, что также типично и для российской популяции больных АГ. Через 3 мес. лечения среднее снижение АД составило 26,5/14,9 мм рт. ст., у 40,9% больных был достигнут адекватный контроль АД. Побочные эффекты наблюдались у 10,8% пациентов. Самыми частыми побочными эффектами были отеки ног (4,41%), гиперемия лица (2,48%), головная боль (1,78%); кашель отметили 0,77% пациентов. Вспоминая результаты исследования ENVIDA на аналогичной популяции, в котором отеки ног регистрировались у 33,1% больных, получавших монотерапию амлодипином, следует признать хорошую переносимость комбинации эналаприла 10 мг и нитрендипина 20 мг в условиях реальной амбулаторной практики.

Хорошие результаты совместного применения эналаприла и нитрендипина заставили искать возможность создания фиксированной комбинации препаратов для повышения приверженности пациентов лечению и облегчения подбора терапии для практического врача. Выбор дозы основывался на результатах 16-недельного исследования у 496 больных АГ, когда комбинация эналаприла 10 мг и нитрендипина 20 мг была рекомендована как наиболее эффективная и обладающая наилучшим профилем побочных эффектов (Roca-Cusachs et al., 2001). Некоторое время назад фиксированная комбинация эналаприла 10 мг и нитрендипина 20 мг для приема 1 р./сут была зарегистрирована в РФ под торговым названием Энанорм. В исследовании О.Н. Крючковой и соавт. (2015) у 49 больных АГ, наблюдавшихся на базе кардиологического отделения городской больницы г. Симферополя (Крым), комбинация эналаприла 10 мг и нитрендипина 20 мг позволила достичь целевых значений АД у 85% пациентов через 12 нед. терапии. ЧСС не претерпела значительных изменений на протяжении периода лечения. В отличие от испанского исследования, в популяции больных было меньше страдающих СД (4%), но больше курящих (65,3%) и имевших избыточный вес (39%). При анализе данных СМАД было выявлено, что использование фиксированной комбинации эналаприл/нитрендипин сопровождалось достоверным антигипертензивным эффектом как в дневное, так и в ночное время. Также была установлена эффективность комбинированного препарата в снижении скорости утреннего подъема САД и ДАД.

Таким образом, комбинация БКК и ингибитора АПФ на сегодняшний день имеет наибольшую доказательную базу в отношении стратегии первого выбора у больных АГ с высоким риском ССО. Пополнение арсенала практического врача новой фиксированной комбинацией препаратов данных групп с высокой антигипертензивной эффективностью и хорошим профилем переноси-

мости – препаратом Энанорм облегчит подбор гипотензивной терапии и будет способствовать снижению риска осложнений и повышению качества жизни этой категории пациентов.

Литература

1. Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю. Новые горизонты фиксированной антигипертензивной терапии // Крымский терапевтический журнал. 2015. № 2. С. 41–48.
2. Bakris G., Molitch M., Hewkin A. et al. Differences in Glucose Tolerance Between Fixed-Dose Antihypertensive Drug Combinations in People With Metabolic Syndrome // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29 (12). P. 2592–2597.
3. Barrios V., Escobar C., Calder n A., Echarri R., Gonz lez-Pedel V., Ruilope L.M.; CONTROLRISK Investigators. Cardiovascular risk profile and risk stratification of the hypertensive population attended by general practitioners and specialists in Spain. The CONTROLRISK study // *J Hum Hypertens*. 2007 Jun. Vol. 21 (6). P. 479–485.
4. Bryl W., Cymerys M., Kujawska-Luczak M., Pupek-Musialik D. [Hypotensive effectiveness of therapy combined enalapril and nitrendipine and influence on the quality of life] // *Pol Merkur Lekarski*. 2005 Mar. Vol. 18 (105). P. 287–290.
5. Cooper-DeHoff R.M. et al. INVEST Revisited: A Review of Findings from the International VErapipl SR-Trandolapril Study (INVEST) // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009 Nov. Vol. 7 (11). P. 1329–1340.
6. Dahl f B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. 2005 Sep 10-16. Vol. 366 (9489). P. 895–906.
7. De la Sierra A., Alejandro Roca-Cusachs A., Josep Redo J. et al. Effectiveness and Tolerability of Fixed-Dose Combination Enalapril plus Nitrendipine in Hypertensive Patients Results of the 3-Month Observational, Post-Marketing, Multicentre, Prospective CENIT Study // *Clin Drug Invest*. 2009. Vol. 29 (7). P. 459–469.
8. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., Dahl f B., Pitt B., Shi V., Hester A., Gupta J., Gatlin M., Velazquez E.J.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N Engl J Med*. 2008 Dec 4. Vol. 359 (23). P. 2417–2428.
9. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension // *Lancet*. 1997. Vol. 350. P. 757–764.
10. Mancia G. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. 2007. Vol. 28. P. 1462–1536.
11. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. // *Journal of Hypertension*. 2013. Vol. 31. P. 1281–1357.
12. Marín-Iranzo R., de la Sierra-Iserte A., Roca-Cusachs A. et al. [Double blind study of the efficacy and safety of the fixed dose combination of enalapril 10 mg/nitrendipine 20 mg versus the increase of amlodipine dose in essential hypertensive patients not controlled with amlodipine 5 mg] // *Rev Clin Esp*. 2005 Sep. Vol. 205 (9). P. 418–424.
13. Roca-Cusachs et al. Nitrendipine and Enalapril Combination Therapy in Mild to Moderate Hypertension: Assessment of Dose-Response Relationship by a Clinical Trial of Factorial Design // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2001. Vol. 38. P. 840–849.
14. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373. P. 2103–2116.
15. Thijs L., Richart T., de Leeuw P.W. et al. Morbidity and mortality on combination versus monotherapy: a posthoc analysis of the Systolic Hypertension in Europe trial // *J Hypertens*. 2010 Apr. Vol. 28 (4). P. 865–874.

Бисопролол в практике терапевта

Профессор А.А. Кириченко

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Для цитирования. Кириченко А.А. Бисопролол в практике терапевта // РМЖ. 2015. № 27. С. 1594–1597.

В середине 1950-х гг. Д.У. Блэк теоретически разработал способ уменьшения частоты приступов стенокардии. Он предположил, что можно будет изобрести лекарство для эффективной защиты β -рецепторов сердечной мышцы от влияния адреналина. Ведь этот гормон стимулирует мышечные клетки сердца, заставляя их сокращаться слишком интенсивно и провоцируя сердечные приступы. Первым таким лекарством стал пропранолол, клиническое применение которого началось в 1964 г. За разработку пропранолола и «теории» β -блокаторов в 1988 г. Д.У. Блэк был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине (рис. 1).

Сегодня в арсенале лечебных средств каждого терапевта есть β -адреноблокаторы (БАБ). За 50 лет применения в клинике они доказали свою эффективность при ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), аритмиях сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН), гипертрофической кардиомиопатии и т. д.

За годы широкого клинического применения препараты, блокирующие адренорецепторы, существенно изменились, стали более безопасными и удобными в использовании. Наибольшее распространение получили селективные блокаторы β_1 -адренорецепторов, одним из представителей которых является бисопролол.



Рис. 1. Сэр Джеймс Уайт Блэк (род. 14 июня 1924 г., Аддингтон, Ланаркшир, Шотландия – ум. 22 марта 2010 г., Лондон, Англия). Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине, 1988 г.

В терапевтических дозах бисопролол более селективен, чем бетаксолол, атенолол, метопролол, его сродство к β_1 -адренорецепторам в 100 раз выше, чем к β_2 -адренорецепторам [1, 2]. Поскольку бисопролол в терапевтических дозах почти не блокирует воздействия эндогенных катехоламинов на β_2 -адренорецепторы, он в меньшей степени, чем неселективные БАБ, влияет на кровоток в коже, печени, почках, не оказывает существенного влияния на тонус мускулатуры бронхов, кровотока и гликолитические процессы в скелетных мышцах, вследствие чего не снижает переносимость физических нагрузок. Бисопролол лишен таких неблагоприятных метаболических эффектов неселективных БАБ, как гипогликемия, гипокалиемия, увеличение уровня липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов плазмы [3].

В зависимости от способности растворяться в жирах БАБ делятся на жирорастворимые и водорастворимые. Жирорастворимые препараты хорошо проникают через биологические мембраны, что обуславливает быстрое и почти полное всасывание в желудочно-кишечном тракте, способность проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться с центральными β_1 -адренорецепторами. Бисопролол обладает свойством амфифильности – способности растворяться как в липидах, так и в воде. После перорального приема бисопролол почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Абсолютная биодоступность препарата составляет 88–90% [4]. Зависимость фармакокинетики бисопролола от дозы носит линейный характер, индивидуальные и межиндивидуальные колебания ее невелики, что обеспечивает постоянное и предсказуемое терапевтическое действие препарата [4, 5]. Клиренс бисопролола осуществляется в равных долях печенью и почками.

Особенности метаболизма бисопролола определяют его клинические преимущества: возможность приема 1 р./сут, высокая безопасность лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет (СД), патология периферических артерий, хроническая обструктивная болезнь легких.

Согласно концепции Д.У. Блэка, БАБ сразу нашли широкое применение в качестве антиангинальных и антиишемических средств и сохраняют лидирующие позиции в терапии стенокардии до настоящего времени. Так, в соответствии с рекомендациями по лечению стабильной стенокардии 2013 г. [6], БАБ должны назначаться всем больным с диагнозом стенокардии при отсутствии противопоказаний. В многочисленных исследованиях было показано, что БАБ существенно уменьшают вероятность внезапной сердечной смерти (ВСС), повторного инфаркта миокарда (ИМ) и увеличивают общую продолжительность жизни больных, перенесших ИМ. БАБ значительно улучшают прогноз жизни больных в том случае, если ИБС осложнена сердечной недостаточностью. По результатам исследования The β -Blockers Pooling Project (объединенные данные по всем препаратам данной группы), в группе больных, получавших БАБ, было установлено достоверное снижение смертности. По этой причине принято считать, что БАБ способны снижать смертность, особенно за счет профилактики ВСС и ИМ даже среди больных без ИМ в анамнезе [7].

В исследовании TIBBS [8] оценивалось влияние бисопролола на транзиторную ишемию миокарда у больных стабильной стенокардией с верифицированной при проведении тредмил-теста и суточного мониторирования ЭКГ ишемией миокарда в сравнении с лечением нифедипином. Через 4 нед. терапии в группе бисопролола число эпизодов ишемии миокарда снизилось с $8,1 \pm 0,6$ до $3,2 \pm 0,4$, общая продолжительность ишемии миокарда уменьшилась с $99,3 \pm 10,1$ до $31,2 \pm 5,5$ мин, достоверно (на 135) уменьшилось количество ишемических атак в ранние утренние часы. Кроме этого, в исследовании TIBBS были получены очень важные данные о влиянии непосредственных результатов лечения на прогноз больных стенокардией. Оказалось, что риск смерти, нефатального ИМ, нестабильной стенокардии, необходимость проведения операций ревазуляризации прямо коррелировали с исходным количеством и продолжительностью эпизодов ишемии миокарда. Еще более тесно исходы ИБС зависели от эффективности фармакотерапии: пациенты, у которых полностью устранялась транзиторная ишемия миокарда, имели достоверно более низкий риск смерти по сравнению с больными, у которых сохранялись ишемические эпизоды. Таким образом, в исследовании TIBBS продемонстрирована не только антиишемическая эффективность бисопролола, но и положительное влияние этого препарата на прогноз больных стенокардией.

Поскольку основным эффектом БАБ, с которым связывают его антиангинальную эффективность, считалось урежение ЧСС (уменьшение ЧСС приводит к снижению потребления кислорода миокардом, увеличению времени диастолической перфузии и улучшению кровоснабжения субэндокардиальных отделов), были предприняты попытки найти им более совершенную альтернативу.

Новый класс антиангинальных препаратов – ингибиторы If-каналов клеток синусового узла, селективно урежающие синусовый ритм (ивабрадин), показал выраженный антиангинальный эффект, сопоставимый с эффектом БАБ [9, 10]. Однако у пациентов со стабильной ИБС, не имеющих клинических симптомов сердечной недостаточности, уменьшение ЧСС с помощью ивабрадина, несмотря на улучшение самочувствия пациентов, не привело к снижению смертности и частоты сердечно-сосудистых событий [11].

Таким образом, ограничение ЧСС при стенокардии может улучшить самочувствие пациентов, но не оказывает заметного влияния на их прогноз. Излишним упрощением было бы сводить антиишемические эффекты БАБ только к урежению ЧСС. На фоне терапии БАБ ЧСС является показателем адекватности блокады β -адренергических рецепторов и ограничения повреждающего действия гиперактивации симпатической системы (гиперкатехоламинемия). Улучшение же прогноза может быть связано с другими эффектами, обусловленными применением БАБ, помимо урежения ЧСС:

1. Антигипертензивный эффект за счет ослабления центральных адренергических влияний, снижения сердечного выброса, ингибирования продукции ренина и ангиотензина II. Ведь АГ является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф.

АГ оказывает прямое воздействие на стенку артерий: нарушая вазодилатирующую и антитромботическую функции эндотелия, вызывает ремоделирование сосудистой стенки с увеличением ригидности артерий, способствует прогрессированию атеросклероза, повышает риск разрыва атеросклеротических бляшек. В совокупности эти факторы увеличивают риск неблагоприятных клинических исходов при ИБС.

2. БАБ препятствуют развитию стресс-индуцированной гипергликемии (СГ) и блокируют выброс свободных жирных кислот из жировой ткани, вызываемый катехоламинами.

В качестве объяснения установленного неблагоприятного влияния СГ на течение ИБС рассматривается усиление оксидативного стресса. Полагают, что относительная инсулиновая недостаточность и инсулинорезистентность сопровождаются нарушениями окисления глюкозы как в зонах ишемии, так и в нормально кровоснабжаемых участках сердца с увеличением метаболизма жирных кислот. Данная инверсия метаболизма способствует прогрессированию ишемии, снижению контрактильности миокарда и развитию аритмий [12].

3. Антиаритмический эффект является результатом как прямого электрофизиологического действия БАБ, вызывающего снижение ЧСС и порога спонтанной деполаризации эктопических водителей ритма, удлинение рефрактерного периода АВ-узла, так и способности β -блокаторов с жирорастворимыми свойствами проникать через гематоэнцефалический барьер и ослаблять центральные адренергические влияния, увеличивая вариабельность ритма сердца [12, 13].

Несмотря на то, что в последние десятилетия в клиническую практику были внедрены новые классы препаратов, БАБ наряду с диуретиками по-прежнему занимают лидирующее положение среди антигипертензивных лекарственных средств. Антигипертензивное действие бисопролола основано на снижении сердечного выброса, уменьшении частоты и силы сердечных сокращений, снижении секреции и концентрации ренина в плазме, угнетающем влиянии на сосудодвигательные центры.

Установлена дозозависимость антигипертензивного действия бисопролола. При 2–3-месячном лечении больных легкой и умеренной АГ бисопрололом в дозах 5, 10 и 20 мг/сут. систолическое АД снижалось соответственно на 10–12%, 14% и 18–20%. По мере возрастания дозы увеличивалось и число больных с уровнем диастолического АД ниже 90 мм рт. ст. [14–16].

Благоприятные фармакокинетические свойства препарата позволяют назначать его при АГ 1 р./сут. При длительном применении бисопролол вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка. В сравнительном рандомизированном исследовании, продолжавшемся 6 мес., на фоне приема бисопролола в дозах до 20 мг/сут. достоверно уменьшился индекс массы миокарда левого желудочка [17].

В специальном исследовании изучали эффективность комбинированного применения бисопролола и гидрохлоротиазида у 512 больных с мягкой и умеренной АГ. Каждый из препаратов назначали в нескольких дозах (бисопролол от 2,5 до 40 мг, гидрохлоротиазид от 6,25 до 25 мг). Комбинированная терапия этими препаратами в минимальных дозах хорошо переносится больными и приводит к снижению диастолического АД до 90 мм рт. ст. и ниже у 61% больных [18].

При сравнении выраженности антигипертензивного эффекта бисопролола у молодых (моложе 60 лет) и пожилых людей (старше 60 лет) значимых различий обнаружено не было, хотя доля больных с положительным эффектом была несколько выше среди пожилых (83,8% против 76,1%). Больше число пожилых пациентов отвечало также на низкие дозы препарата (60% против 53,7%). Частота побочных эффектов в группах молодых и пожилых больных существенно не отличалась [19].

В рандомизированном двойном слепом 4-недельном исследовании BISOMET 87 пациентов с АГ получали либо 10 мг бисопролола, либо 100 мг метопролола

1 р./сут. Эффекты БАБ в отношении систолического АД и ЧСС на фоне физической нагрузки через 3 и 24 ч после введения препарата сравнивались с соответствующими исходными показателями. Через 24 ч после приема эффект бисопролола значимо превосходил эффект метопролола, хотя через 3 ч существенных различий в действии препаратов не наблюдалось. Остаточный эффект бисопролола через 24 ч по отношению к 3-часовому его уровню (86–93%) был выше, чем у метопролола (53–66%). На основании результатов исследования был сделан вывод, что однократный прием 10 мг бисопролола гарантирует статистически значимое снижение среднего дневного и среднего ночного АД с плавным снижением в течение суток и сохранением суточного ритма АД. Это сопровождалось надежным снижением ЧСС на фоне физической нагрузки в течение всего 24-часового интервала после приема препарата [20].

Антигипертензивный эффект бисопролола сравнивался и с эффектом дигидропиридиновых антагонистов кальция. В рандомизированном двойном слепом 8-недельном исследовании больные АГ получали бисопролол в дозе 10–20 мг/сут. или нифедипин пролонгированного действия по 20–40 мг 2 р./сут. Было установлено, что по антигипертензивному действию и переносимости бисопролол не уступает нифедипину [21].

Бисопролол и хроническая сердечная недостаточность

Активация симпатической нервной системы при ХСН исходно направлена на сохранение нормального функционирования сердца. Однако длительное и чрезмерное повышение уровня норадреналина в плазме сопряжено с кардиотоксическим действием и ухудшением прогноза больных ХСН. БАБ защищают миокард от неблагоприятных повреждающих эффектов избыточной и длительной активации симпатической нервной системы. Основные механизмы действия бисопролола при ХСН включают уменьшение ЧСС, антиаритмическое действие, снижение электрической нестабильности миокарда, предупреждение гибели кардиомиоцитов (путем некроза и апоптоза), блокаду процессов ремоделирования сердца (уменьшение гипертрофии миокарда и сокращение полостей сердца), нормализацию диастолической функции левого желудочка, восстановление чувствительности рецепторов к внешним стимулам, уменьшение гипоксии миокарда, снижение выраженности за-

стойных явлений (через блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), увеличение сердечного выброса [22–25]. Отмечено благоприятное влияние бисопролола на так называемый спящий (гибернированный) миокард у больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии даже без одновременного использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [26].

В исследовании CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) был включен 641 пациент с ХСН III–IV функциональных классов (ФК) по NYHA (New York Heart Association) с фракцией сердечного выброса (ФВ) менее 40%. Бисопролол добавляли к традиционной терапии вазодилататорами и диуретиками; начальную дозу 1,25 мг увеличивали в течение месяца максимально до 5 мг. На фоне терапии бисопрололом значительно снизилась частота госпитализаций (относительное снижение риска – 31%, $p < 0,01$) по поводу сердечной декомпенсации, у 21% пациентов с ХСН снизился ФК по NYHA. Бисопролол не оказал статистически значимого влияния на общую смертность (16,6 против 20,9% в группе плацебо), но среди пациентов с дилатационной кардиомиопатией летальность достоверно снизилась [27].

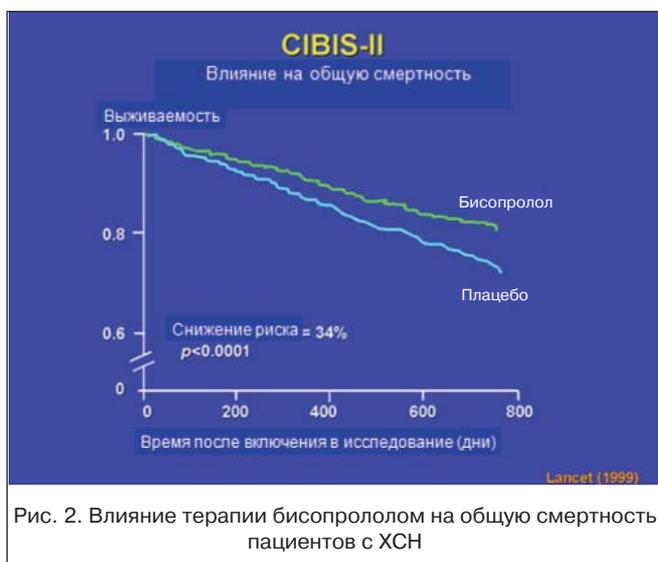
Высокую эффективность селективного БАБ бисопролола в отношении больных ХСН продемонстрировало и исследование CIBIS-II [25]. В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CIBIS-II были включены 2647 больных ИБС, дилатационной кардиомиопатией с ХСН III–IV ФК по NYHA и ФВ $< 35\%$. Бисопролол назначен на фоне постоянного применения диуретиков и иАПФ с минимальной дозы 1,25 мг. Затем каждые 2 нед. доза препарата увеличивалась в 2 раза до достижения максимальной (10 мг).

Уже через 1 год в группе больных, получавших бисопролол, было достигнуто снижение летальности (рис. 2) на 34% по сравнению с плацебо (11,8 и 17,3%; $p < 0,0001$). Относительный риск внезапной смерти на фоне лечения снизился на 44% (3,6% в группе бисопролола и 6,3% – в группе плацебо; $p = 0,0011$), в основном за счет предотвращения фибрилляции желудочков. Общее число госпитализаций сократилось на 20%, а госпитализаций из-за декомпенсации ХСН – на 36%.

При метаанализе данных исследований CIBIS и CIBIS-II [28] было продемонстрировано достоверное (на 43%) уменьшение риска внезапной смерти в ночные часы, во время сна (1,6% в группе плацебо против 0,6% – на фоне лечения бисопрололом). При анализе в подгруппах не было выявлено влияния на результаты лечения этиологии ХСН, пола, возраста, исходного значения ФВ левого желудочка и ФК ХСН. Доля пациентов, отказавшихся от продолжения лечения из-за развития нежелательных побочных эффектов (таких как брадикардия, гипотензия, головокружение и слабость) и непереносимости терапии, составила 15%. Следует отметить, что в 81% случаев прекращение лечения было связано не с медицинскими обстоятельствами, а с решением пациента прекратить участие в исследовании.

Целью исследования CIBIS-III стал вопрос об эффективности монотерапии бисопрололом (целевая доза – 10 мг/сут.) по сравнению с монотерапией эналаприлом (целевая доза – 10 мг 2 р./сут.) в качестве начального лечения ХСН II–III ФК в течение первых 6 мес. с последующей комбинацией этих препаратов. В исследование были включены 1010 пациентов старше 65 лет (средний возраст – 72,4 года) с ФВ $< 35\%$ (в среднем 28,8%).

Для 62,4% пациентов причиной ХСН стала ИБС, для 36,5% – АГ. Результаты исследования показали, что обе



стратегии начального лечения ХСН в виде монотерапии эналаприлом или бисопрололом одинаковы в плане прогноза: осложнения ХСН (госпитализация, летальный исход) наблюдались в обеих подгруппах пациентов с одинаковой частотой – 36,83 и 35,25% соответственно. Однако в группе пациентов, начавших лечение с бисопролола, отмечена несколько более низкая летальность после первых 6 мес. и к концу первого года наблюдения; несколько чаще развивалась декомпенсация ХСН (причем декомпенсация сердечной недостаточности, требующая экстренной госпитализации, на фоне приема бисопролола наблюдалась достоверно чаще). Но, по мнению авторов, применение бисопролола до начала приема иАПФ вполне безопасно и может давать определенное преимущество в плане выживаемости. При длительной терапии бисопрололом уменьшается выраженность симптомов ХСН и улучшается качество жизни, увеличивается вариабельность сердечного ритма, происходит уменьшение конечного диастолического и систолического объемов [29, 30].

При назначении БАБ пациентам с ХСН необходимо придерживаться следующих правил:

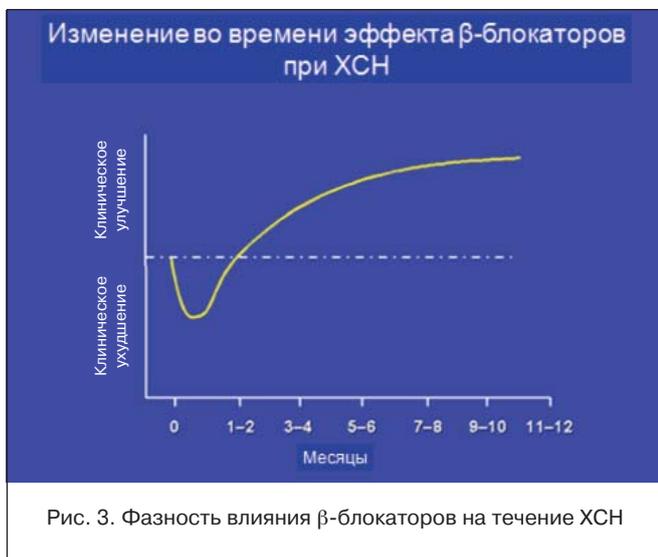
- Пациенты должны находиться в относительно стабильном состоянии без внутривенной инотропной поддержки, признаков выраженных застойных явлений.

- Лечение начинают с небольших доз. При условии хорошей переносимости доза препарата удваивается не чаще чем 1 раз в 2 нед. (в исследовании CIBIS-II постепенное повышение дозы бисопролола с 1,25 до 10,0 мг проводили в течение 6 мес.).

- В начале терапии возможны гипотония, брадикардия, нарастание признаков сердечной недостаточности (рис. 3). Необходим тщательный контроль проявлений сердечной недостаточности, величины АД и ЧСС. При нарастании явлений ХСН необходимо временное снижение дозы БАБ, увеличение дозы диуретиков, иАПФ.

При соблюдении этих правил целевой дозы БАБ в рандомизированных клинических исследованиях удалось достичь только 1/3 пациентов, 15% больных от приема препарата пришлось отказаться.

Несмотря на то, что добавление БАБ улучшает прогноз больных ХСН, назначают эти препараты менее чем половине пациентов с ХСН. По мнению ряда исследователей, это связано с укоренившимся представлением о частых негативных эффектах БАБ [31–33]. К основным причинам, ограничивающим применение БАБ, относят пожилой возраст, обструктивные заболевания легких, сахарный диабет (СД) [32, 33].



С целью изучения переносимости БАБ пациентами старших возрастных групп с ХСН было проведено двойное слепое исследование CIBIS-ELD (n=883, 41 медицинский центр Европы). В этой работе сравнили бисопролол (целевая доза – 10 мг/сут.) и карведилол (целевая доза 25–50 мг 2 р./сут.). Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 73 года. ХСН II ФК по NYHA имели 66% пациентов, 30% – ХСН III ФК. Большинство больных получали иАПФ или сартаны (85%), диуретики (74%), антиагреганты (66%).

Сердечные гликозиды принимали 15% больных. Достигнуть использования целевой дозы бисопролола в результате титрования удалось 31% пациентов, а целевой дозы карведилола – 32%. Показана одинаково хорошая переносимость изучаемых препаратов, однако спектр наблюдавшихся осложнений отличался: на фоне бисопролола преобладало дозозависимое урежение пульса, в то время как для карведилола было характерно выраженное повышение бронхиального сопротивления (уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду в среднем на 42 мл). Динамика АД была практически одинаковой (-9,3/-4,7 мм рт. ст. для бисопролола и -9,5/-4,2 мм рт. ст. – для карведилола). По результатам исследования сделан следующий вывод: у пожилых пациентов с ХСН при подборе дозы БАБ следует ориентироваться на достижение и поддержание целевого уровня ЧСС [34].

В исследовании CIBIS-ELD подтверждено, что бисопролол можно использовать при наличии у пациента с ХСН компенсированного СД 2-го типа, т. к. препарат не влияет на гликемию, степень альбуминурии и липидный профиль [35].

Таким образом, терапия блокаторами β-адренергических рецепторов приводит к уменьшению риска смерти и тяжелых сосудистых осложнений у больных ХСН. Особенно значимо влияние лечения БАБ на риск развития фатальных желудочковых аритмий в группах пациентов с высоким риском внезапной смерти. Бисопролол (**Конкор**) обладает хорошей биодоступностью, длительным периодом полувыведения, сбалансированным клиренсом, метаболически нейтрален. Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата позволили включить его в группу основных средств, рекомендованных к применению у пациентов с ХСН.

Литература

1. Nuttall S.L, Routledge H.C., Kendall M.J. A comparison of the beta1-selectivity of three beta-blockers // *J. Clin. Pharmacol.* 2003. Vol. 28(3). P. 179–186.
2. Brixius K., Bundkirchen A., Bolck B. et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium // *Br. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 133(8). P. 1330–1338.
3. Leopold G., Pabst J., Ungethüm W., Buhring K.U. Basic pharmacokinetics of bisoprolol, a new highly beta 1 selective adrenoceptor antagonist // *J. Clin. Pharmacol.* 1986. Vol. 26. P. 616–621.
4. Leopold G. Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986. Vol. 8 (Suppl.11). S. 16–20.
5. Cheung W.K., Begg E., Dutta A. et al. Dose proportionality of bisoprolol in man // *Pharm. Res.* 1988. Vol. 5(Suppl.). S. 159.
6. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/GuidelinesList>.
7. The β-Blocker Pooling Project Research Group. The betablocker pooling project (BBPP): subgroup findings from randomized trial in post infarction patients // *Eur. Heart J.* 1988. Vol. 9. P. 8–16.
8. Weber F., Schneider H., von Arnim T., Urbaszek W. Heart Rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group // *Total Ischemic Burden Bisoprolol Study* // *Eur. Heart J.* 1999. Vol. 20(1). P. 38–50.

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

Может ли наличие домашнего тонометра повысить эффективность лечения артериальной гипертензии в реальной амбулаторной практике?

к.м.н. М.Д. Смирнова, к.м.н. Т.В. Фофанова, профессор Ф.Т. Агеев, к.м.н. Е.В. Цыгарейшвили, к.м.н. О.Н. Свирида, А.Е. Кузмина

НДО ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Для цитирования. Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Цыгарейшвили Е.В., Свирида О.Н., Кузмина А.Е. Может ли наличие домашнего тонометра повысить эффективность лечения артериальной гипертензии в реальной амбулаторной практике? // РМЖ. 2015. № 27. С. 1598–1603.

Несмотря на широкий арсенал современных методов терапии, лечение артериальной гипертензии (АГ) по сей день остается нелегкой задачей. По данным Российского регистра 2014 г. [1], только у 44% больных лечение было эффективным, т. е. они достигали целевых значений артериального давления (АД). Причина неадекватного контроля АД не столько в недостаточной эффективности препаратов, сколько в низкой приверженности больных лечению. По оценкам экспертов ВОЗ, при лечении АГ терапевтическая комплаентность составляет 40% [2]. По данным нашего собственного исследования [3], проведенного на базе районных поликлиник Москвы, из 4816 больных АГ привержены к терапии были только 30%.

Одним из возможных способов повышения приверженности являются средства технического воздействия, в частности использование домашних автоматических тонометров.

Целью нашего исследования стала оценка влияния наличия автоматического тонометра на приверженность больных гипотензивной терапией и ее эффективность в реальной амбулаторной практике.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 больных АГ 1–2 степени в возрасте от 45 до 75 лет. Критериями исключения явились: острый коронарный синдром или инсульт, перенесенные менее 3 мес. назад; выраженные нарушения функции печени и почек; симптоматическая АГ; злокачественные новообразования; хронические обструктивные заболевания легких (в стадии обострения).

Больные методом таблиц были рандомизированы на две группы:

группа активного ведения (OMRON) – больным, входящим в эту группу, выдавался автоматический аппарат для измерения АД OMRON M3 Expert.

группа контроля – тонометр не выдавался.

Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1) и исходному уровню приверженности терапии (согласно опроснику Мориски – Грина (МГ)), получали сопоставимую терапию. Доля пациентов, имевших собственный автоматический тонометр, в обеих группах достоверно не различалась.

Помимо выдачи тонометра по отношению ко всем участникам исследования были использованы следующие методы повышения приверженности: бесплатная выдача препарата, ведение дневника самоконтроля, выдача письменных рекомендаций по модификации образа жизни и правилам измерения АД в домашних условиях. В дневнике самоконтроля пациента больные должны были указывать результаты измерения АД и

пульса (ежедневно утром и вечером), динамику веса (1 раз в неделю), изменение самочувствия, прием препаратов. Форма выдавалась лечащим врачом на каждом визите, при следующем посещении врача больной должен был вернуть ее заполненной. АД было рекомендовано измерять в положении сидя после 5-минутного отдыха дважды в день: утром после пробуждения и вечером. Рекомендовалось делать 3 замера с интервалом в 1 мин, в дневник записывалось среднее значение 2-го и 3-го измерений. Согласно рекомендациям, измерение АД должно проводиться в тихой, спокойной и удобной обстановке при комфортной температуре. АД следует измерять через 1–2 ч после приема пищи. В течение 30 мин до измерения пациенту не следует курить и употреблять кофе, крепкий чай. На теле не должно быть тугих, давящей одежды. Рука, на которой будет производиться измерение АД, должна быть обнажена. Пациент должен сидеть, опираясь на спинку стула, с расслабленными, не скрещенными ногами. Не рекомендуется разговаривать во время проведения измерений, т. к. это может повлиять на уровень АД.

Всем больным проводилось комплексное обследование, включающее осмотр, сбор анамнеза, ЭКГ, измерение офисного АД, биохимический анализ крови. Больным также предлагался для заполнения ряд опросников: тест Мориски – Грина (МГ) для оценки приверженности терапии и визуально-аналоговая шкала (ВАШ) оценки качества жизни.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. На первом визите больным назначался лозартан в дозе 50 мг/сут, на 2-м визите при необходимости доза увеличивалась и/или к терапии присоединялся гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут. Базовая терапия оставалась неизменной.



Оценивались динамика систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, а также динамика качества жизни пациентов в баллах шкалы ВАШ. Для оценки приверженности терапии больных использовались две взаимодополняющих друг друга методики: подсчет таблеток и специализированный опросник МГ, состоящий из 4 вопросов, на которые пациент должен ответить «да» или «нет». Комплаентным считается пациент, ответивший «нет» на все 4 вопроса, каждый ответ «нет» оценивается в 1 балл. Метод этот недостаточно объективный, однако позволяет оценить исходную комплаентность пациентов, а также динамику этого показателя в ходе исследования.

Комплаентность методом подсчета таблеток определялась по формуле:

Комплаентность = (реальное число принятых таблеток/ожидаемое число принятых таблеток) × 100%.

Считается, что удовлетворительной приверженностью к лечению, оцененной данным методом, являются 80% и выше.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica 7.0 for Windows. При анализе достоверности различий средних величин рассчитыва-

ли значения t-критерия Стьюдента. Сравнение значений с распределением признаков, отличным от нормального, проводилось с помощью критерия Манн – Уитни. Различия считали статистически достоверными при вероятности абсолютно случайного их характера, не превышающей 5% (p<0,05). Для анализа корреляции использовался метод Спирмена. Независимый характер связи изученных показателей оценивался в регрессионной модели с использованием многофакторного пошагового анализа. Сравнение распределения качественных признаков проводили с использованием точного критерия Фишера. Данные представлены в виде M±SD.

Результаты

Исследование закончили 25 пациентов, получивших автоматический тонометр OMRON M3 Expert, и 27 – из группы контроля. Средняя доза лозартана составила 56,7±16,7 мг в группе тонометра и 60,4±20,7 мг – в контрольной (разница недостоверна). Гидрохлоротиазид получили 26,7% больных в группе тонометра и 16,7% – в группе контроля. От участия в исследовании по различным причинам отказались 5 пациентов группы OMRON и

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Группа OMRON (n=30)	Группа контроля (n=30)	Достоверность	
Возраст, лет	62,0±9,4	63,0±8,9	Нд	
Пол (муж./жен.)	10/20	10/20	Нд	
ИМТ, кг/м ²	29,4±7,3	29,1±7,2	Нд	
ХС, ммоль/л	5,6±0,9	5,7±0,8	Нд	
Длительность АГ, лет	13,4±12,1	9,3±13,4	Нд	
СД 2-го типа, абс. (%)	1 (3,3%)	3 (9,9%)	Нд	
НРС, абс. (%)	5 (16,7%)	7 (23,3%)	Нд	
Больные ИБС, абс. (%)	3 (10%)	5 (16,7%)	Нд	
Домашний тонометр, абс. (%)	Нет	4 (13,3%)	3 (9,9%)	Нд
	Механический	12 (40%)	7 (19,8%)	Нд
	Автоматический	14 (46,7%)	20 (70%)	Нд
Курение, абс. (%)	3 (9,9%)	2 (6,6%)	Нд	
Высшее образование, абс. (%)	18 (60%)	16 (53,3%)	Нд	
Лечение, абс. (%)	Нет	2 (6,6%)	1 (3,3%)	Нд
	Нерегулярно	19 (63,3%)	19 (63,3%)	Нд
	Регулярно	9 (30%)	10 (33,3%)	Нд
Принимаемые препараты, абс. (%):	10 (33,3%)	9 (30%)	Нд	
БАБ	6 (19,8%)	6 (19,8%)	Нд	
иАПФ	2 (6,7%)	2 (6,7%)	Нд	
БРА	3 (9,9%)	7 (23,3%)	Нд	
Диуретики	8 (26,7%)	5 (16,7%)	Нд	
АКК	1 (3,3%)	1 (3,3%)	Нд	
Центрального действия	8 (26,7%)	6 (20%)	Нд	

Примечание: АКК – антагонисты кальциевых каналов, БАБ – бета-адреноблокаторы, БРА – блокаторы рецепторов первого типа к ангиотензину II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, НРС – нарушения ритма сердца, СД – сахарный диабет

Таблица 2. Изменения показателей гемодинамики в ходе исследования

Параметр	Группы	Исходно	1-й визит	Δ исх. - 1-й визит	p ¹	2-й визит	Δ исх. - 2-й визит	p ²
САД, мм рт. ст.	OMRON, 30 чел.	147,5±20,0	131,9±17,1	-14,2±15,9	0,0001	126,5±11,2	-19,7±16,0	0,000
	Контроль, 30 чел.	147,5±14,2	134,3±9,6	3,7±17,8	0,003	132,1±13,04	-14,6±11,4	0,000
ДАД, мм рт. ст.	OMRON, 30 чел.	89,9±10,6	84,1±14,4	-5,6±10,0	0,008	80,0±10,4	-9,6±9,7	0,000
	Контроль, 30 чел.	86,0±10,0	78,0±10,1	-7,5±8,4	0,000	79,2±9,9	-6,6±11,9	0,02
ЧСС, уд./мин	OMRON, 30 чел.	69,2±5,5	67,3±10,9	-2,1±10,6	0,2	68,1±5,6	-1,9±6,5	0,2
	Контроль, 30 чел.	71,2±11,6	68,8±8,5	-2,8±8,9	0,6	71,3±8,4	0,2±68,7	0,9

Примечание: p¹ – достоверность отличия между исходным значением и визитом 1; p² – достоверность отличия между исходным значением и визитом 2

3 – группы контроля. Еще у 4 пациентов (2 из каждой группы) препарат был отменен из-за аллергических реакций. За период наблюдения 1 больная из группы OMRON (отказавшаяся от приема препарата) перенесла острый инфаркт миокарда, 1 человека из группы контроля госпитализировали по некардиологическим причинам.

В обеих группах было достигнуто снижение САД и ДАД, степень снижения в группах достоверно не различалась (табл. 2.) Целевого уровня АД достигли 50% больных группы OMRON и 43% – группы контроля (разница недостоверна).

В группе OMRON отмечалось снижение уровня мочевой кислоты с 297,5 до 275,8 ммоль/л ($p=0,02$), в группе контроля динамика этого показателя недостоверна. Достоверной динамики других биохимических показателей, в т. ч. уровня калия и креатинина, не отмечалось, что свидетельствует о метаболической нейтральности терапии (табл. 3).

Практически все больные, которым выдавался тонометр OMRON M3 Expert, отметили значительное улучшение качества жизни, что нашло отражение в положительном росте баллов по ВАШ с 64,8 до 73,6, $p=0,01$ (табл. 4). В группе контроля качество жизни больных не изменилось (табл. 4). Степень приверженности терапии, согласно тесту МГ, возросла в обеих группах – с 1,7 до 3,0 баллов ($p=0,000$) в группе активного ведения и с 1,25 до 2,5 балла ($p=0,001$) – в группе контроля. Доля комплаентных больных (т. е. имеющих 4 балла) увеличилась после выдачи тонометра на 43% (с 7 до 50%,

$p=0,001$). В группе контроля она увеличилась с 11 до 38% ($p=0,02$), т. е. всего на 27%.

Комплаентность, определенная методом подсчета таблеток, представлена на рисунках 2 и 3. На 1-м визите больные в обеих группах показали одинаково высокий уровень комплаентности.

В группе пациентов, использовавших автоматический тонометр OMRON M3 Expert, она выросла до 96,4%, тогда как в группе контроля, напротив, упала до 81,3%. Разница между группами на 2-м визите составила 15,1% ($p<0,001$). Выдача электронного тонометра, по данным многофакторного регрессионного анализа, показала себя независимым (от пола и возраста) фактором, влияющим на динамику комплаентности больных ($Beta=0,48$, $p<0,05$).

Проведенный корреляционный анализ (табл. 5) показал наличие достоверной умеренной положительной корреляции между степенью изменения качества жизни по ВАШ и комплаентностью, а также между комплаентностью, определенной методом подсчета таблеток, и по опроснику МГ.

Сдали дневник самоконтроля на 1-м визите 24 (80%) пациента группы OMRON и 15 (50%) – группы контроля ($p=0,0009$), на 2-м визите – 21 (70%) пациент из группы OMRON и всего 10 (33,3%) пациентов из группы контроля ($p=0,006$).

В отдельную подгруппу нами были выделены пациенты, не имевшие автоматического тонометра до начала исследования. Таковых оказалось 26 человек: 16 в группе OMRON и 10 – в группе контроля. Подгруппы оказались

Таблица 3. Динамика биохимических показателей в ходе исследования

Показатель	Группы	Исходно	2-й визит	p
Мочевая кислота, ммоль/л	OMRON, 30 чел.	297,5±39,4	275,8±42,7	0,02
	Контроль, 30 чел.	279,2±98,1	255,4±101,6	Нд
Калий, ммоль/л	OMRON, 30 чел.	4,5±0,3	4,5±0,2	Нд
	Контроль, 30 чел.	4,4±0,6	4,3±0,4	Нд
Натрий, ммоль/л	OMRON, 30 чел.	141,1±2,7	141,9±2,3	Нд
	Контроль, 30 чел.	143,1±2,7	142,9±3,0	Нд
Креатинин, мкмоль/л	OMRON, 30 чел.	72,5±16,2	71,4±11,6	Нд
	Контроль, 30 чел.	67,4±13,5	62,7±18,5	Нд

Таблица 4. Динамика показателей психологического статуса, комплаентности и качества жизни больных

Параметр	Группы	Исходно	2-й визит	Δ исх. – 2-й визит	p2
ВАШ, баллы	OMRON, 30 чел.	64,8 ±17,8	73,6 ±13,7*	8,2±13,8	0,01
	Контроль, 30 чел.	60,7 ±15,4	62,1 ±19,4	1,0±15,4	0,7
МГ, баллы	OMRON, 30 чел.	1,7± 1,2	3,0±1,1	1,1±1,1	0,000
	Контроль, 30 чел.	1,25± 1,4	2,5±1,4	1,25±1,4	0,0008

Примечание: p2 – достоверность отличия между исходным значением и визитом 2; * $p<0,05$ – между группами

Таблица 5. Корреляционный анализ связи уровня комплаентности и динамики качества жизни больных

Пары	n	r, Spearman	t (N-2)	p
ΔВАШ vs. комплаентн. 2	57	0,37	2,5	0,02
МГ 2 vs. комплаентн. 2	57	0,47	3,3	0,002

Таблица 6. Клинико-демографическая характеристика пациентов, ранее не имевших тонометра

Параметр	Подгруппа А (OMRON), n=16	Подгруппа Б (контроль), n=10	Достоверность
Возраст, лет	56,3±10,2	59,5±10,1	Нд
Пол (муж./жен.)	5/11	2/8	Нд
ИМТ, кг/м ²	24,3±6,4	29,4±11,4	Нд
МГ, баллы	1,6±1,1	0,25±0,5	Нд
Процент комплаентных больных	0	0	–



OMRON

Здоровье в к@ждый Дом



Выбор Вашего сердца

OMRON M3 Expert Автоматический тонометр

- Технология интеллектуального измерения Intellisense - обеспечивает точное и безболезненное измерение АД
- Универсальная веерообразная манжета 22-42 см - подойдет практически для каждой руки
- Индикатор движения и правильной фиксации манжеты обеспечат правильное измерение АД



Эксклюзивный дистрибьютер
медицинской техники
OMRON в России

www.csmedica.ru
Бесплатная горячая линия
по России: 8-800-555-00-80



сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 6) и исходному уровню АД (табл. 7).

Динамика АД и качества жизни по ВАШ у больных, не имевших автоматического тонометра до включения в исследование, представлена в таблице 7. У этих больных достоверное снижение САД на 2-м визите было достигнуто только в группе OMRON. Причем на 1-м визите степень снижения как САД (-31,7 мм рт. ст. против -14,2 мм рт. ст., $p=0,08$), так и ДАД была больше в группе контроля. Ко 2-му визиту степень снижения САД ($p=0,08$) и ДАД ($p=0,05$) была больше у пациентов группы OMRON.

Качество жизни повысилось только в группе OMRON. Причем на 2-м визите баллы по шкале ВАШ были

достоверно выше в этой группе по сравнению с контрольной (73,6 против 63,1 балла, $p<0,05$ (рис. 4).

Комплаентность на 1-м визите была достаточно высокой в обеих подгруппах (94,1±12,1% и 94,6±10,9% в группах OMRON и контроль соответственно). Однако на 2-м визите у больных в группе контроля, не имевших автоматического тонометра до включения в исследование, она снизилась до 70,2±33,4%, что считается неудовлетворительным значением. У пациентов группы OMRON она, напротив, выросла до 97,4±2,5%. Таким образом, на 2-м визите разница между группами составила 27,2% ($p=0,04$) в пользу группы OMRON (рис. 5).

Исходно среди пациентов, не имевших тонометра до начала исследования, комплаентных не было. На итоговом визите в группе OMRON стало 35,8% комплаентных больных (5 чел.), в группе контроля – всего 10% (1 больной!).

Обсуждение

Низкая приверженность терапии в настоящее время является основным препятствием для эффективного лечения АГ. Основной задачей нашего исследования было изучение эффективности различных способов повышения приверженности больных к лечению в условиях реальной амбулаторной практики г. Москвы. Больные, участвующие в нем, соответствовали типичному контингенту участкового терапевта. Большинство из них немного старше 60 лет, с умеренным повышением цифр АД, длительным анамнезом

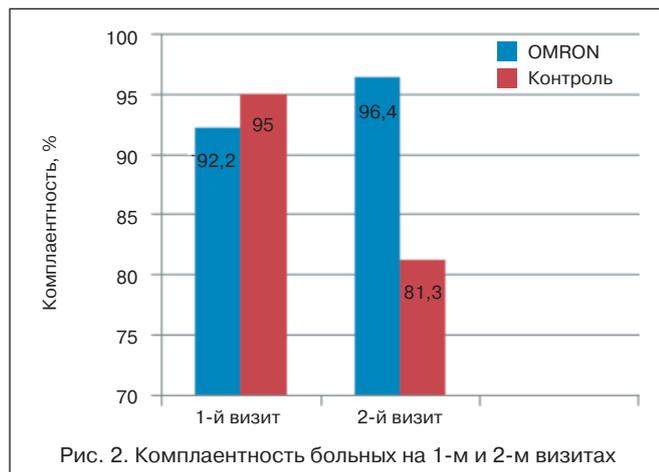


Рис. 2. COMPLIANCE DATA

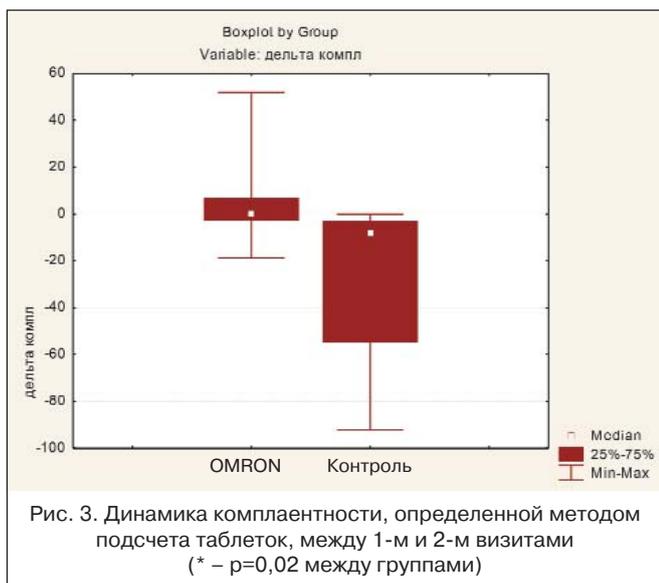


Рис. 3. ДИНАМИКА КОМПЛАЕНТНОСТИ, ОПРЕДЕЛЕННОЙ МЕТОДОМ ПОДСЧЕТА ТАБЛЕТОК, МЕЖДУ 1-М И 2-М ВИЗИТАМИ (* - $p=0,02$ между группами)

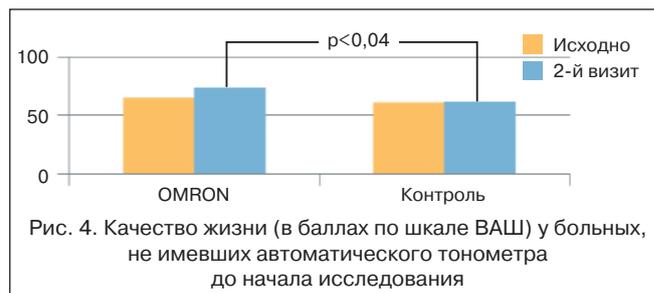


Рис. 4. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ (В БАЛЛАХ ПО ШКАЛЕ ВАШ) У БОЛЬНЫХ, НЕ ИМЕВШИХ АВТОМАТИЧЕСКОГО ТОНОМЕТРА ДО НАЧАЛА ИССЛЕДОВАНИЯ

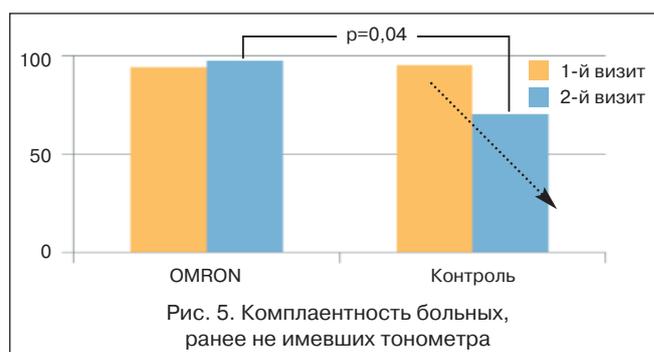


Рис. 5. COMPLIANCE DATA FOR PATIENTS WITHOUT TONOMETER

Таблица 7. ДИНАМИКА АД И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ, РАНЕЕ НЕ ИМЕВШИХ ЭЛЕКТРОННОГО ТОНОМЕТРА

Параметр	Группы	Исходно	1-й визит	Δ исх. - 1-й визит	p ¹	2-й визит	Δ исх. - 2-й визит	p ²
САД, мм рт. ст.	OMRON, 16 чел.	156,7±9,4	138,8 ±15,5	-14,2 ±15,9	0,004	129,2±10,9	-19,7±16,0	0,000
	Контроль, 10 чел.	151,2 ±7,1	120,0 ±9,5	-31,7 ±17,8	0,001	142,5±13,04	-14,6±11,4	0,8
ДАД, мм рт. ст.	OMRON, 16 чел.	89,9 ±10,6	84,1 ±14,4	-5,6 ±10,0	0,008	80,0±10,4	-9,6±9,7*	0,000
	Контроль, 10 чел.	88,8 ±6,3	76,3 ±10,1	-7,5 ±8,4	0,000	87,5±9,6	-6,6±11,9	0,02
ЧСС, уд./мин	OMRON, 16 чел.	69,2 ±5,5	67,3 ±10,9	-2,1 ±10,6	0,2	68,1±5,6	-1,9±6,5	0,2
	Контроль, 10 чел.	71,2 ±11,6	68,8±8,5	-2,8 ±8,9	0,6	71,3±8,4	0,2±68,7	0,9
ВАШ, баллы	OMRON, 16 чел.	64,8 ±17,8	-	-	-	73,6 ±13,7*	8,2 ±13,8	0,01
	Контроль, 30 чел.	60,7 ±15,4	-	-	-	62,1±19,4	1,0 ±15,4	0,7

* - p между группами 0,05

АГ, избыточной массой тела, отсутствием выраженных проявлений тревоги и депрессии. Только 10% из группы активного ведения и 16,5% из группы контроля страдали ИБС. Ни у кого из включенных в исследование в анамнезе не было инфаркта миокарда или инсульта. Эти пока еще нетяжелые пациенты наиболее склонны к плохой приверженности терапии вследствие отсутствия у них субъективной симптоматики заболевания и недооценки его негативного влияния на прогноз. Соответственно, только треть из них лечилась регулярно, 63,3% принимали препараты курсами. Доля приверженных к терапии больных (т. е. имеющих 4 балла по результатам теста МГ) составляла всего 10%.

В ходе исследования мы использовали различные методы повышения приверженности к терапии. Во-первых, это выдача препарата лозартан. Известно, что антагонисты рецепторов к ангиотензину II занимают в настоящее время первое место по продолжительности удержания на терапии среди гипотензивных средств. Лидирующая позиция этих препаратов связана не столько с высокой эффективностью, сколько с благоприятным спектром побочных эффектов, которые сопоставимы с побочными эффектами плацебо, и простотой приема [4, 5]. Во-вторых, всем больным выдавались письменные рекомендации по модификации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и правилам измерения АД в домашних условиях, а также специальные формы для ведения дневника самоконтроля. Такое интенсивное воздействие объясняет достоверный прирост баллов по тесту МГ с 1,25 до 2,5, увеличение доли комплаентных больных с 11 до 38% ($p=0,02$) и удовлетворительный ($>80\%$) уровень комплаентности в группе контроля. Удовлетворительная комплаентность, в свою очередь, обуславливает эффективность гипотензивной терапии в этой группе.

Единственным дополнительным воздействием в группе активного ведения стала выдача тонометра OMRON M3 Expert. Тонометры этого производителя были выбраны потому, что каждая их модель имеет клинически апробированный алгоритм измерения АД по международным протоколам. В них заложен интеллектуальный алгоритм Intellisense, который автоматически определяет оптимальный уровень компрессии уже в ходе первого измерения, что значительно повышает его точность и исключает чрезмерное пережатие сосудов плеча, тем самым делая процедуру измерения АД более комфортной для пациента.

Наличие домашнего тонометра, по данным как отечественных [3], так и зарубежных исследований [6, 7], определяет более высокую приверженность к лекарственной терапии. Регулярный самоконтроль АД в домашних условиях значительно повышает приверженность пациентов к лечению [8]. Возможность самостоятельно контролировать АД делает больного активным участником процесса лечения и позволяет воочию видеть его результаты. Это делает прием препаратов более осмысленным, отсюда и повышение приверженности. Сам факт покупки тонометра уже свидетельствует об осознании имеющейся проблемы. По нашим данным, выдача тонометра OMRON M3 Expert повышала уровень комплаентности, который на 2-м визите стал достоверно выше, чем в группе контроля. Только в группе OMRON отмечалось улучшение качества жизни. Причем динамика качества жизни коррелировала в группе OMRON именно с комплаентностью больных, а не с динамикой офисного АД. Таким образом, факт выдачи тонометра показал себя фактором, повышающим приверженность терапии, причем фактором, независимым от возраста и пола пациента. Открытым остается вопрос, ведет ли в данном случае повышение приверженности к увеличению эффективности терапии.

Достоверной разницы между группами в плане динамики офисного АД не наблюдалось. Однако, как известно [9], офисное АД не может служить критерием регулярности приема препаратов, т. к. часть больных именно перед предстоящим визитом к врачу «вспоминают» о необходимости приема лекарств: так называемый «феномен зубной щетки», который выражается в том, что больные лучше соблюдают рекомендации по приему препаратов накануне визита к врачу, подобно тому, как мы особенно тщательно чистим зубы перед походом к стоматологу. Доля больных, достигших целевого АД, в двух группах также достоверно не отличалась. Однако здесь необходимо учитывать один нюанс. Оценить этот параметр без дневника самоконтроля довольно затруднительно, дневник же сдали только половина больных, получивших тонометр, и всего треть его не получивших. Причем отношение больного к ведению дневника самоконтроля АД служит косвенным признаком хорошей или плохой приверженности. Существуют наблюдения о том, что самым ранним признаком ухудшения комплаентности становится прекращение больными занесения информации о приеме препаратов в индивидуальный дневник [9].

О более высокой комплаентности косвенно свидетельствует снижение уровня мочевой кислоты в группе активного ведения. Лозартан вместе со своим неактивным предшественником позволяет блокировать реабсорбцию секретированной мочевой кислоты в проксимальном канальце почки, снижая ее уровень в плазме крови [10]. Однако этот эффект возможен только при длительном регулярном приеме, таким образом, снижение ее уровня в группе OMRON можно расценивать как дополнительный маркер комплаентности, притом более объективный, чем офисное АД.

Конечно, наличие у больных домашних автоматических тонометров любого качества нарушает «чистоту эксперимента». Это заставило нас особо выделить больных, не имевших автоматического тонометра до включения в исследование. Как и ожидалось, в этой когорте гипотензивный эффект отличался в группах OMRON и контроля. На 1-м визите он был даже более выраженным в группе контроля. На этом этапе в обеих группах комплаентность составляла 94%. Ко 2-му визиту в группе тонометра она оставалась на прежнем уровне, тогда как в группе контроля упала до 70%. Соответственно, и гипотензивный эффект в группе тонометра сохранялся и даже усиливался, тогда как в группе контроля сходил на нет. Таким образом, у этой категории больных выдача тонометра повышала не только приверженность к терапии, но и ее эффективность. Отсутствие же домашнего тонометра или недостаточно удобная в обращении его модель (ртутный, anerоидный тонометр, полуавтоматический) фактически сводили на нет все наши усилия по лечению АД уже через 9 нед. отсутствия активного врачебного контроля.

Выводы

1. Наличие автоматического тонометра OMRON M3 Expert повышает приверженность к терапии больных АГ.
2. Факт выдачи автоматического тонометра ассоциируется с повышением качества жизни больных АГ и снижением уровня мочевой кислоты.
3. У больных, не имевших до начала исследования автоматического тонометра, его выдача повышает эффективность гипотензивной терапии.
4. Наличие функции памяти и расчета среднего давления ведет к повышению приверженности к контролю АД и, как следствие, приверженности терапии.

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

Новая фиксированная комбинация для лечения артериальной гипертензии

К.м.н. Г.Н. Бакашвили

ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

Для цитирования. Бакашвили Г.Н. Новая фиксированная комбинация для лечения артериальной гипертензии // PMЖ. 2015. № 27. С. 1604–1607.

В последнее время в лечении артериальной гипертензии (АГ) для эффективного контроля артериального давления (АД) все более широко используется комбинированная терапия. Как указано в российских и европейских рекомендациях по лечению АГ, комбинированная терапия должна быть назначена на старте лечения всем пациентам с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1–3]. Преимущество использования комбинированной терапии в первую очередь связаны с тем, что в большинстве случаев к развитию АГ приводит несколько патофизиологических факторов, а комбинированная терапия позволяет воздействовать на каждый из них. В метаанализе 42 исследований по лечению АГ было продемонстрировано, что сочетание антигипертензивных препаратов (АГП) 2 классов снижает АД примерно в 5 раз более эффективно, чем удвоение дозы стартового препарата [4].

При комбинированной терапии АГ предпочтительнее использование фиксированных комбинаций. Первые фиксированные комбинации АГП появились еще в начале 1960-х гг. Они были представлены следующими составами: резерпин + гидралазин + гидрохлортиазид; α-метилдопа + гидрохлортиазид; гидрохлортиазид + калийсберегающий диуретик. В 1970–1980-е гг. в терапии АГ ведущее место заняли комбинации с использованием диуретика, как правило, в высокой дозе, с β-адреноблокаторами или препаратами центрального действия. С появлением новых классов препаратов частота использования комбинированной терапии несколько уменьшилась. В середине 1980-х гг. доминировала тактика дифференцированного выбора препаратов и применения их в режиме монотерапии. Комбинированная терапия рекомендовалась лишь на поздних этапах лечения. При лечении АГ с использованием монотерапии в максимальных дозах зачастую сталкивались с активацией контррегуляторных или компенсаторных механизмов. Так, применение высоких доз диуретиков приводило к активации симпатно-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем.

Использование фиксированных комбинаций рекомендовано у пациентов с высоким и очень высоким риском ССО, т. е. с наличием у них поражений органов-мишеней, метаболического синдрома (МС), сахарного диабета (СД), ассоциированных клинических состояний, 3 и более дополнительных факторов риска [1–3]. К преимуществам фиксированных комбинаций относятся простота использования и процесса титрования дозы, что повышает приверженность пациентов лечению; потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов, входящих в комбинацию; уменьшение частоты побочных эффектов за счет умеренных доз препаратов и их взаимной нейтрализации; фармакоэкономическая составляющая, заключающаяся в уменьшении стоимости лечения. Выделяют рациональные и нерациональные комбинации АГП. Рациональными считаются те, в которых препарат одной группы, усиливая антигипертензивный эффект, не

увеличивает, а, возможно, даже уменьшает побочное действие препарата другой группы.

К рациональным комбинациям относят в том числе и комбинацию блокаторов рецепторов ангиотензина (АТ) II (БРА) с диуретиками [1]. Этой комбинации может быть отдано предпочтение у пациентов с АГ в сочетании с хронической сердечной недостаточностью, диабетической и недиабетической нефропатией, микроальбуминурией, гипертрофией левого желудочка, СД, МС. Также применение БРА с диуретиком показано пожилым пациентам с АГ, пациентам с изолированной систолической АГ и кашлем при приеме ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [1].

В настоящее время в России зарегистрирована новая фиксированная комбинация АГП БРА и диуретика – Эдарби® Кло (компания «Такеда»), в состав которой входят азилсартана медоксомил (40 мг) и хлорталидон (12,5 или 25 мг) (рис. 1).

Входящий в состав этого препарата азилсартана медоксомил (Эдарби®, компания «Такеда») – восьмой БРА, появившийся на фармацевтическом мировом рынке. В 2011 г. Эдарби® был одобрен FDA для лечения АГ у взрослых, а в начале 2012 г. препарат появился на фармацевтическом рынке Европы. В России Эдарби® одобрен Министерством здравоохранения РФ в феврале 2014 г. Рекомендованная начальная доза препарата составляет 40 мг/сут, максимальная доза – 80 мг/сут. Азилсартана медоксомил – это пролекарство с активным метаболитом. После приема внутрь посредством эфирного гидролиза в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и печени азилсартана медоксомил превращается в активную форму – азилсартан, высокоселективный ан-



тагонист рецепторов ангиотензина. Биодоступность препарата составляет 60%, он достигает максимальной концентрации в крови за 1,5–3 ч. 55% препарата выводится из организма через ЖКТ, 42% – почками. Важно, что фармакокинетика азилсартана не зависит от приема пищи. Азилсартана медоксомил обладает высокой липофильностью. Основным ферментом, обеспечивающим его метаболизм, служит изофермент CYP2C9.

Азилсартана медоксомил структурно подобен кандесартану, за исключением наличия в его молекуле оксадиазольного кольца вместо тетразольного кольца. Именно с его структурной особенностью связаны отличия в фармакокинетике по сравнению с другими БРА, которые выражаются в более прочном связывании с AT1-рецепторами и в более медленной диссоциации этой связи [5]. Известно, что при применении БРА уровень AT II может компенсаторно увеличиваться, в связи с чем происходит конкуренция с БРА за места связывания с AT1-рецепторами. Структурные и фармакологические особенности азилсартана медоксомила не позволяют избытку AT II вытеснить его из связи с AT1-рецепторами. В экспериментальных исследованиях было установлено, что потенциал ингибирования специфического соединения AT II с AT1-рецепторами человека при концентрации IC50 (концентрация, которая ингибирует соединение 50% радиоактивно меченного 125I(Sar1-Ile8) AT II с мембраной клеток, содержащих AT1-рецепторы человека) у азилсартана наивысший и составляет 2,6 нМ, что приблизительно в 2 раза выше, чем у олмесартана (6,7 нМ) и телмисартана (5,1 нМ), а также в 5–20 раз выше, чем у ирбесартана (15,8 нМ) и валсартана (44,9 нМ). С другой

стороны, медленная диссоциация азилсартана медоксомила из связи с рецепторами способствует его накоплению и повторному связыванию с AT1-рецепторами. Также данные экспериментальных исследований демонстрируют присутствие у азилсартана медоксомила (как у кандесартана и олмесартана) свойств обратного агониста AT1-рецепторов, что определяет его органопротективные эффекты [5]. Азилсартана медоксомил обеспечивает необратимую блокаду AT1-рецепторов и полный антагонизм эндогенного AT II даже через 24 ч после приема. Фармакологические особенности азилсартана медоксомила объясняют его более выраженный по силе и продолжительности антигипертензивный эффект по сравнению с эффектом других БРА [6].

Вторым препаратом, входящим в состав Эдарби® Кло, является диуретик хлорталидон. В отличие от азилсартана хлорталидон используется для лечения АГ еще с 1960-х гг., но в России его применение ограничено. Хлорталидон – тиазидоподобный диуретик I поколения, механизм его действия заключается в подавлении активной реабсорбции ионов натрия, главным образом в периферических почечных канальцах (кортикальный сегмент петли Генле), увеличении выведения ионов натрия, ионов хлора и воды. Выведение ионов калия и ионов магния через почки увеличивается, в то время как выведение ионов кальция – уменьшается. В отличие от других тиазидоподобных диуретиков хлорталидон характеризуется более длительным периодом полувыведения, который составляет около 40 ч, с чем связана большая продолжительность его действия – 24–48 ч. Эффективность и безопасность хлорталидона в каче-



МОЩНЫЙ СОЮЗ
ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ^{1, 2}

АЗИЛСАРТАН
ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ*
В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ ЭФФЕКТЕ^{3, 4}

ХЛОРТАЛИДОН
ИМЕЕТ ОБШИРНУЮ
ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ БАЗУ⁵⁻⁹
ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА ССЗ**
У ПАЦИЕНТОВ С АГ

Эдарби® Кло
азилсартана медоксомил + хлорталидон

Эдарби® Кло 40 мг + 12,5 мг
Таблетки покрытые пленочной оболочкой
Азилсартана медоксомил + Хлорталидон
28 таблеток

Эдарби® Кло 40 мг + 25 мг
пленочной оболочкой
ДОКСОМИЛ +
28 таблеток



Информация для специалистов здравоохранения.
Сокращенная информация по применению. Торговое название: Эдарби® Кло. Международное непатентованное или группировочное название: азилсартана медоксомил + хлорталидон. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг; 40 мг + 25 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активным веществам и другим компонентам препарата; рефрактерная гипокальциемия; анурия; беременность и период грудного вскармливания; одновременный прием аллискирина и аллискириносодержащих препаратов у пациентов с сахарным диабетом или умеренным или тяжелым нарушением функции почек; тяжелые формы сахарного диабета; возраст до 18 лет; нарушение функции печени тяжелой степени; почечная недостаточность тяжелой степени. **Способ применения и дозы:** препарат Эдарби® Кло принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40 мг азилсартана медоксомила + 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата Эдарби® Кло можно увеличить до максимальной 40 мг азилсартана медоксомила + 25 мг хлорталидона 1 раз в сутки. **Основные побочные эффекты:** очень часто: повышение концентрации креатинина, гипиринидазия, гипонатриемия; часто: повышение утомляемости, головкружение, постуральное головокружение, выраженное снижение АД, периферические отеки, крапивница, гипонатриемия, гипиринидазия, повышение концентрации мочевины, повышение активности креатининфосфокиназы, тошнота, потеря аппетита, желудочно-кишечные расстройства, диарея, снижение потоотделения. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению.** **С осторожностью:** тяжелая хроническая сердечная недостаточность; нарушение функции почек; нарушение функции печени легкой и умеренной степени; двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояние, сопровождающееся снижением объема циркулирующей крови, а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; первичный гиперальдостеронизм; гипиринидазия и подагра; бронхитальная астма; системная красная волчанка; стеноз аортального и митрального клапана; гипертрифическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет; гипокальциемия. Если у вас один из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата Эдарби® Кло обязательно проконсультируйтесь с врачом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

* Валсартан, олмесартан. ** CCO – сердечно-сосудистые осложнения. 1. Инструкция по применению препарата. 2. Cushman WC, et al. Hypertension, 2012; 60: 310–318. 3. Sica D, et al. J Clin Hypertens 2011; 13: 467–472. 4. White WB, et al. Hypertension 2011; 57: 413–420. 5. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA 1979; 242: 2562–2571. 6. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation 1990; 82: 1616–1628. 7. Dorosh MP, et al. Hypertension 2011; 51: 689–694. 8. SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1991; 265: 3255–3264. 9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002; 288: 2981–2997.

стве антигипертензивной терапии были продемонстрированы в таких классических исследованиях, как MRFIT, SHEP и ALLHAT [7–9]. Во всех исследованиях было выявлено снижение риска ССО у пациентов с АГ при терапии хлорталидоном, он не уступал более новым АГП по влиянию на частоту развития первичной конечной точки. По результатам метаанализа было показано, что антигипертензивный эффект хлорталидона примерно в 1,5–2 раза превышает эффект соответствующих дозировок гидрохлортиазида [10].

К настоящему моменту опубликован ряд исследований, изучавших безопасность и эффективность использования комбинированной терапии азилсартана медоксомила с хлорталидоном. В двойном слепом рандомизированном исследовании осуществлялся подбор дозировок препарата продолжительностью 8 нед. среди 1714 больных АГ 2-й степени. Средний возраст включенных в исследование больных составил 57 лет, мужчин было 47%. После «отмывочного» периода в 7–14 дней и пилотного периода с плацебо в течение 14 дней пациенты были рандомизированы на 11 групп: хлорталидона 12,5 и 25 мг, азилсартана медоксомила 20, 40 и 80 мг в различных комбинациях. Первичной конечной точкой было изменение систолического артериального давления (САД) через 22–24 ч по данным суточного мониторирования АД (СМАД) через 8 нед. по сравнению с исходным уровнем. В результате было продемонстрировано, что комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона в каждой из 6 дозировок более выражено снизила САД по данным СМАД через 8 нед. в сравнении с плацебо, чем монотерапия любым из компонентов ($p < 0,001$). Целевое АД (САД < 140 и ДАД < 90 мм рт. ст.) через 8 нед. терапии было достигнуто у достоверно большей доли пациентов. Также было показано, что антигипертензивная эффективность не различалась у лиц разного пола, возраста, с различным индексом массы тела, наличием или отсутствием СД, в зависимости от почечной функции [12].

Также были выполнены исследования сравнительной эффективности фиксированной комбинации азилсартана медоксомила с хлорталидоном с другими фиксированными комбинациями. В одной из таких работ проводилось сравнение азилсартана медоксомила + хлорталидон с олмесартаном + гидрохлортиазид у больных АГ (САД 135–160 мм рт. ст. на стабильных дозах 2–3 АГП) и хронической болезнью почек (ХБП) III стадии. За 2 дня до рандомизации антигипертензивную терапию отменяли, и далее пациенты были разделены на группу азилсартана медоксомила + хлорталидон 20/12,5 мг ($n=77$) и олмесартана + гидрохлортиазид 20/12,5 мг ($n=76$). При необходимости допускалось назначение дополнительных АГП. Исходные характеристики пациентов не различались в 2 группах. К 52-й нед. лечения было продемонстрировано снижение САД и ДАД, которое было сходным в обеих группах. Однако в группе олмесартана + гидрохлортиазид большее число больных получало максимальную дозу препаратов (48,7%) по сравнению с группой азилсартана медоксомила + хлорталидон (29,9%), и большее число пациентов принимали дополнительные АГП (26,3 и 16,9% соответственно) [13]. В другом рандомизированном исследовании, в которое был включен 1071 больной с систолической АГ (средний возраст пациентов составил 57 лет, 59% из них были мужчины), после «отмывочного» периода 7–14 дней, периода плацебо в течение 7 дней пациентов рандомизировали на 3 группы: азилсартана медоксомил + хлорталидон 20/12,5 мг, азилсартана медоксомил + хлорталидон 40/12,5 мг, олмесартан + гидрохлортиазид 20/12,5 мг. Через 4 нед. дозу исследуемых сартанов удваивали, еще через 4 нед. –

удваивали дозу диуретиков. В обеих группах азилсартана медоксомила + хлорталидон снижение клинического САД и среднесуточного САД на 12-й нед. было статистически достоверно более выражено ($p < 0,05$) в группах азилсартана медоксомила + хлорталидон, чем в группе олмесартана + гидрохлортиазид. В финале исследования процент достижения целевого АД менее 140/90 мм рт. ст. (81,4; 83,9 и 74,6%) или менее 130/80 мм рт. ст. (56,1; 60,6 и 41,0%) был достоверно больше в обеих группах азилсартана медоксомила + хлорталидон по сравнению с группой олмесартана + гидрохлортиазид [14].

При сравнении азилсартана медоксомила + хлорталидон с монотерапией хлорталидоном также было продемонстрировано преимущество данной фиксированной комбинации. В рандомизированном двойном слепом многоцентровом 6-недельном исследовании сравнивали эффективность комбинации азилсартана медоксомила в 2 разных дозах (40 или 80 мг) с 25 мг хлорталидона с эффективностью монотерапии хлорталидоном в дозе 25 мг. В исследование включали больных АГ 2–3-й степени. В результате было продемонстрировано, что на фоне комбинированной терапии отмечалось достоверно большее ($p < 0,001$) снижение среднесуточного САД (азилсартана медоксомил + хлорталидон 40/25 мг – $-31,72$ мм рт. ст. и азилсартана медоксомил + хлорталидон 80/25 мг – $-31,3$ мм рт. ст.), чем при монотерапии хлорталидоном ($-15,85$ мм рт. ст.). Сходные результаты были получены и в отношении среднесуточного ДАД, среднедневного и средненочного САД [15]. Схожее исследование было выполнено для сравнения эффективности комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон с эффективностью монотерапии азилсартана медоксомилом. В это исследование также включали больных АГ 2–3-й степени. Все пациенты получали монотерапию азилсартаном медоксомилом в дозе 40 мг в течение 4 нед. Через 4 нед. менее чем у 10% пациентов САД достигло уровня менее 140 мм рт. ст., таких пациентов исключили из исследования, остальные были рандомизированы на 3 группы: азилсартана медоксомил + хлорталидон 40/12,5; 40/25; монотерапия азилсартана медоксомилом 40 мг. Продолжительность данной двойной слепой фазы составила 8 нед. Через 8 нед. целевое САД и ДАД было отмечено у 35,3 и 60,2% больных в группе монотерапии, у 67,2 и 81% пациентов, принимавших азилсартана медоксомил + хлорталидон 40/12,5 мг, и у 77,8 и 85,9% больных, принимавших азилсартана медоксомил + хлорталидон 40/25 мг ($p \leq 0,001$) [16].

В другой работе проводилось сравнение 2 комбинаций азилсартана медоксомила с хлорталидоном и гидрохлортиазидом. В данном рандомизированном двойном слепом исследовании участвовали 609 пациентов с систолической АГ, получавшие азилсартана медоксомил 40 мг в течение 2 нед. Затем пациенты были рандомизированы на группы с приемом азилсартана медоксомил + хлорталидон или азилсартана медоксомил + гидрохлортиазид. Оба диуретика вначале назначали в дозе 12,5 мг. Если на 6-й нед. целевое АД не было достигнуто, дозу диуретиков увеличивали до 25 мг. В результате на 6-й нед. в группе азилсартана медоксомила + хлорталидон было отмечено достоверно большее снижение клинического САД ($-35,1$ мм рт. ст.), чем в группе азилсартана медоксомила + гидрохлортиазид ($-29,5$ мм рт. ст.). В конце 10-й нед. различие по клиническому АД продолжало оставаться больше в пользу группы азилсартана медоксомила + хлорталидон (разница средних значений АД: $-5,0/-2,7$ мм рт. ст.); $p < 0,001$. Сходные результаты были получены и по результатам СМАД. Так, разница значений по среднесуточному САД составила 5,8 мм рт. ст. (95% доверительный интервал $-8,4 - -3,2$;

$p < 0,001$) в пользу комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон. Частота побочных эффектов не различалась между группами, также в одинаковом проценте случаев в обеих группах отмечено повышение уровня сывороточного креатинина – выше верхней границы нормы. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что комбинация азилсартана медоксомила с хлорталидоном имеет большую антигипертензивную эффективность при сходной безопасности, чем комбинация с гидрохлортиазидом [17].

Таким образом, новая фиксированная комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона – Эдарби® Кло продемонстрировала выраженный антигипертензивный эффект и удовлетворительный контроль АД, а также удобство для применения в повседневной клинической практике.

Проблема контроля АД у пациентов с АГ по-прежнему остается актуальной, поэтому новые фиксированные комбинации АГП продолжают представлять большой интерес для врачей [18].

Литература

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 7 (3). С. 5–26.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. Рабочая группа по подготовке текста: Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. // Кардиологический вестник. 2015. № 1. С. 5–30.
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // J Hypertens. 2013. Vol. 31 (7). P. 1281–1357.
4. Wald D., Law M., Morris J. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials // Am J Med. 2009. Vol. 122. P. 290–300.

5. Ojima M., Igata H., Tanaka M. et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies // J Pharmacol Exp Ther. 2011. Vol. 336. P. 801–808.
6. Бубнова М.Г. Современные подходы к лечению и длительному контролю артериальной гипертонии в клинической практике. Фармакологические и клинические особенности блокаторов рецепторов ангиотензина II: фокус на азилсартана медоксомил. Ч. 1 // Кардиосоматика. 2015. № 02. С. 69–80.
7. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group // Circulation. 1990. Vol. 82. P. 1616–1628.
8. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // JAMA. 1991. Vol. 265. P. 3255–3264.
9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. 2002. Vol. 288. P. 2981–2997.
10. Carter B., Ernst M., Cohen J. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability // Hypertension. 2004. Vol. 43. P. 4–9.
11. Finnerty F.A. A double-blind study of chlorthalidone and hydrochlorothiazide in an outpatient population of moderate hypertensive's // Angiology. 1976. Vol. 27. P. 738–744.
12. Sica D., Bakris G.L., White W.B. et al. Blood pressure-lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone: a factorial study // J Clin Hypertens (Greenwich). 2012. Vol. 14. P. 284–292.
13. Sica D.A., Zhao L., Oparil S. et al. Long-term safety of fixed doses: azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with stage 3 chronic kidney disease // J Hypertens. 2014. Vol. 32. Suppl. 1. P. 582.
14. Cushman W.C., Bakris G.L., White W.B. et al. Azilsartan Medoxomil Plus Chlorthalidone Reduces Blood Pressure More Effectively Than Olmesartan Plus Hydrochlorothiazide in Stage 2 Systolic Hypertension // Hypertension. 2012. Vol. 60. P. 310–318.

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

УЧАСТИЕ В РАБОТЕ XXIII РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–14 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА

В ЦЕНТРЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ МОСКВЫ, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12

Регистрация и заявки участников на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

Предварительная регистрация на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>
Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.
Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.
Полная информация по Конгрессу размещена на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ Внутренние болезни
- ◆ Гастроэнтерология
- ◆ Гинекология
- ◆ Кардиология
- ◆ Клиническая фармакология
- ◆ Педиатрия (антибактериальная терапия)
- ◆ Педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- ◆ Педиатрия (догоспитальная помощь)
- ◆ Педиатрия (кардиология)
- ◆ Педиатрия (скорая и неотложная помощь)
- ◆ Клиническая иммунология и аллергология

Курс обучения 16 академических часов. Запись слушателей предварительная, не позднее первого дня работы Школы.
По окончании Школы выдается Сертификат с лицензией образовательного учреждения.
Слушатели, обучающиеся по направлению Организации, получают Свидетельство на 4–16 кредитов.

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ:

- ◆ В Конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4–6 курсов медицинских и фармацевтических вузов
- ◆ В Конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени
- ◆ Подробная информация на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

ТЕЗИСЫ:

- ◆ Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 15 января 2016 г.
- ◆ Стоимость публикации одной работы составляет 500 рублей с учетом НДС.

МОСКВА

<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНТАКТЫ: Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru
Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru
Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru
Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 5, оф. 210, Тел./факс: +7 (499) 584 4516



Терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике: проблема эффективности и безопасности

Профессор Л.О. Минушкина

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва

Для цитирования. Минушкина Л.О. Терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике: проблема эффективности и безопасности // РМЖ. 2015. № 27. С. 1608–1610.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) на сегодняшний день – это самый изученный, наиболее широко применяемый антитромбоцитарный препарат. Лечение низкими дозами АСК (в монотерапии или в комбинации с другими антитромбоцитарными препаратами) составляет основу вторичной профилактики ССО у больных с коронарной и цереброваскулярной болезнью. Не вызывает сомнений эффективность препаратов АСК в лечении больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST, а также процедуры реваскуляризации [1–3]. АСК достаточно часто назначается и с целью первичной профилактики ССО, хотя показания к назначению такой терапии на сегодняшний день вызывают много споров и трактуются по-разному в разных клинических рекомендациях. При этом частота назначения АСК в реальной практике остается достаточно высокой. При опросе пациентов 2 семейных клиник Канады оказалось, что лица старше 50 лет в 39% случаев регулярно получают АСК, причем 53% пациентов применяют АСК для первичной профилактики ССО и 46% – с целью вторичной профилактики.

Частота назначения АСК растет с возрастом: в 50–59 лет АСК получают 24% пациентов, в 70–79 лет – 48%. С возрастом увеличивается пропорция больных, получающих АСК для вторичной профилактики ССО [4]. При анализе 131 050 электронных карт больных, наблюдавшихся врачами общей практики в США с 2008 по 2011 г., оказалось, что доля больных, получавших АСК в рамках первичной профилактики осложнений, росла, несмотря на то, что польза от назначения АСК всем больным с АГ, СД, дислипидемией не является доказанной [5].

При опросе 3435 лиц, наблюдавшихся семейными врачами США в 2011–2012 гг., оказалось, что даже при отсутствии у больного диагностированной ИБС врачи часто рекомендуют прием АСК. Среди лиц с высоким риском (10% и более по Фремингемской шкале) прием АСК был рекомендован 40,9% больных, 79% соблюдали рекомендации врача. Среди лиц с низким риском врачи рекомендовали АСК 26% больных, 76% соблюдали назначения [6].

Данный обзор литературы посвящен проблемам использования АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Таблица 1. Основные рекомендации по использованию АСК в первичной профилактике

Рекомендации	Показания к применению АСК
Рекомендации по профилактике ССЗ Европейского общества кардиологов (ЕОК) [7]	Для первичной профилактики рутинное назначение АСК не показано из-за увеличения риска кровотечений
Рекомендации Американской ассоциации диабета (American Diabetes Association (ADA)) [8]	Терапия низкими дозами АСК (75–162 мг/сут) показана больным с уровнем сердечно-сосудистого риска >10% за 10 лет без высокого риска кровотечений. У больных промежуточного риска (5–10% за 10 лет) терапия АСК может быть рассмотрена (оправдана)
Рекомендации Американской ассоциации врачей – специалистов по заболеваниям грудной клетки (American College of Chest Physicians (ACCP)) [9]	У больных без ССЗ >50 лет – низкие дозы АСК 75–100 мг/сут. Больные с каротидным атеросклерозом вне зависимости от наличия клинической симптоматики – АСК в том же режиме. Больные с асимптомным периферическим атеросклерозом – АСК в том же режиме
Рекомендации Американской ассоциации сердца (American Heart Association (AHA)) [10]	Использовать АСК у тех больных, у которых польза от назначения АСК преобладает над риском (в т. ч. если 10-летний риск сердечно-сосудистых событий – 6–10%). АСК не должна назначаться больным с низким риском
Рабочая группа по профилактике заболеваний (USPSTF) [11]	Терапия АСК показана мужчинам в возрасте 45–79 лет при низком риске кровотечений.
Рабочая группа ЕОК по тромбозам [12]	Терапия АСК показана при риске сердечно-сосудистых событий >10% (мужчины старше >50 лет и женщины >60 лет с 1 дополнительным фактором риска: курение, АГ, дислипидемия, микроальбуминурия или отягощенный семейный анамнез, не имеющие анамнеза и факторов риска кровотечений). Терапия АСК может быть назначена больным СД и с промежуточным риском (молодые больные с 1 фактором риска, пожилые больные без факторов риска, больные с 10-летним риском 5–10%)
Рекомендации по ведению артериальной гипертензии ЕОК [13]	Терапия АСК может быть показана больным с нарушением функции почек или высоким сердечно-сосудистым риском при условии хорошего контроля за АД
Рекомендации по предиабету, СД и профилактике ССЗ (рекомендации ЕОК и Европейской ассоциации сахарного диабета) [14]	Терапия АСК не показана для первичной профилактики больным с низким риском. Терапия АСК может быть назначена для первичной профилактики больным с высоким риском на основании его индивидуальной оценки

Обзор основных рекомендаций по первичной профилактике

Назначение АСК для первичной профилактики подразумевает проблему лечения больных с АГ, СД, бессимптомным периферическим и каротидным атеросклерозом. Положения основных рекомендаций в этих областях представлены в таблице 1.

В большинстве случаев назначение АСК не рекомендуется как рутинная мера. Рекомендации, как правило, делают ссылки на степень сердечно-сосудистого риска, наличие дополнительных факторов риска или сопутствующих заболеваний. Эти маркеры помогают выделить группы больных, у которых полезность назначения АСК будет превышать риск возможных осложнений, прежде всего тяжелых внечерепных кровотечений. В европейских рекомендациях по АГ, например, указывается на возможность назначения АСК больным с высоким риском по шкале SCORE или полезность назначения АСК больным с нефропатией. В рекомендации по ведению больных с СД Американской ассоциации диабета терапия низкими дозами АСК (75–162 мг/сут) показана больным с уровнем сердечно-сосудистого риска >10% за 10 лет без высокого риска кровотечений. В рекомендациях рабочей группы EOK по тромбозам в качестве маркеров риска рассматриваются возраст больных, наличие у них АГ, микроальбуминурии, дислипидемии, курение. Основой для рекомендаций являются имеющиеся на сегодняшний день результаты клинических исследований и метаанализов.

Применению АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий было посвящено более 10 больших исследований. Эти исследования существенно различались по протоколу, использованным дозам АСК, первичным конечным точкам. Лишь в 2 исследованиях (PHS и BDT) использовались достаточно большие дозы АСК (325 и 500 мг/сут), в остальных – низкие дозы (75–100 мг/сут). Срок наблюдения, как правило, был достаточно большим – более 3 лет в большинстве исследований.

В одном из последних метаанализов эффективности применения АСК с целью первичной профилактики были проанализированы данные 14 исследований. Был проведен отдельный анализ эффективности АСК у больных в зависимости от пола и наличия СД 2-го типа. Всего в метаанализ было включено 107 686 больных. Риск всех основных сердечно-сосудистых событий уменьшился в целом на 10%, инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта – на 14%, общей смертности – на 6%. Также отмечено достоверное увеличение риска геморрагического инсульта и больших кровотечений, хотя число больных, которых необходимо лечить АСК для предотвращения 1 сердечно-сосудистого события, было меньше, чем число больных, лечение которых приводило к 1 случаю тяжелых кровотечений, т. е. польза от назначения АСК преобладала в целом над риском осложнений. У мужчин при этом отмечено более существенное снижение риска ИМ, чем в целом по группе (на 29%). У мужчин, страдающих СД, уменьшение риска ИМ составило 35% [15].

Для первичной профилактики, по-видимому, может иметь значение длительность приема АСК. Эффективность АСК в отношении предотвращения основных сердечно-сосудистых событий достоверно не зависит от времени приема, однако общая смертность снижается, что определяется и риском онкологической смертности [16].

При большом популяционном анализе эффективности длительной терапии АСК в первичной профилактике, проведенном в США, оценили пул пациентов в возрасте от 40 до 85 лет. Оценивались риск развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных событий и кровотечений. В целом при длительном использовании (10 лет и более) польза от на-

значения АСК преобладала над риском неблагоприятных осложнений. Минимальным оказалось соотношение риска и пользы у женщин в возрасте 45–54 года (2 события на 1000 леченных), а максимальным – у мужчин 65–74 лет [17].

В большом популяционном нерандомизированном исследовании смоделировали потенциальную эффективность АСК при длительном лечении (более 10 лет) в первичной профилактике ССО. Максимальное преобладание пользы от назначения АСК над риском кровотечений было отмечено в группе больных в возрасте от 40 до 60 лет при отсутствии факторов риска кровотечений в анамнезе. Риски существенно не отличались у мужчин и женщин. Неясной осталась эффективность очень длительного (более 10 лет) приема АСК [18].

При метаанализе исследований, где АСК назначалась для профилактики серьезных сердечно-сосудистых событий у больных с периферическим атеросклерозом, удалось собрать информацию о 9526 больных (4786 получали АСК, 4740 – плацебо). Оказалось, что терапия АСК не приводила к достоверному снижению общей смертности и риска коронарных событий. В то же время не отмечено и достоверного увеличения риска больших кровотечений [19].

В завершившихся к настоящему времени исследованиях участвовали больные с существенно отличающейся степенью базового сердечно-сосудистого риска. Так, в исследовании JPAD, не показавшем эффективности АСК в первичной профилактике у больных СД, пациенты имели очень невысокий уровень риска сердечно-сосудистых событий – 0,25% в год [20].

В других исследованиях, завершившихся ранее, уровень риска больных был существенно выше (до 2% в год) [21]. С этим могут быть связаны и существенные различия в результатах исследований.

Оценка риска и эффективность АСК

Оценка исходного риска осложнений у больных является ключевой задачей первичной профилактики. Сейчас в европейских странах чаще всего используется шкала оценки риска фатальных коронарных событий SCORE. Существуют и другие инструменты оценки риска, специфичные для популяций США, Великобритании, других стран. Вместе с тем шкала SCORE и американские шкалы риска (Фремингемская и ASCVD) включают в основном классические факторы риска атеросклероза (уровень АД, курение, уровень липидов крови, пол, возраст), наличие СД. Такие факторы, какотягощенный семейный анамнез, проведенная ранее терапия (статины, антигипертензивными препаратами), наличие хронической болезни почек, повышение уровня некоторых биомаркеров атеросклероза и данные современных инструментальных методов исследования эти шкалы не учитывают. В целом диагностическая ценность используемых сейчас шкал оценки риска при внешней валидации остается относительно невысокой. Площадь под ROC кривой для шкалы SCORE в Датском исследовании (Dutch study) составила 0,8, в Норвежском для мужчин – 0,65–0,68, а для женщин – 0,66–0,72, для Фремингемской шкалы в разных исследованиях – от 0,56 до 0,88. Для некоторых более новых шкал (таких, например, как шкала Рейнолдса, учитывающая уровень высокочувствительного С-реактивного белка и гликозилированного гемоглобина) данных по внешней валидации нет. Новая шкала ASCVD при внешней валидации показала предсказующую способность, соответствующую 0,7 [22]. При этом у больных, получавших статины, предсказующая ценность этой шкалы оказалась ниже.

Недооценка целого ряда факторов в стандартных шкалах заставляет рекомендовать индивидуализиро-

вать эту оценку с использованием данных дополнительных методов исследования, биохимических маркеров, диагностики сопутствующей патологии. Имеются данные и о корреляции эффективности АСК в первичной профилактике с учетом ряда дополнительных факторов.

Данные современных методов исследования могут помочь сделать прогноз больных более точным. Так, например, оценка толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий позволяет сделать расчеты прогноза больных на 9,9% точнее по сравнению с использованием классических факторов и шкал риска. Еще более точной оказывается оценка риска неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода с использованием данных о толщине КИМ и наличии атеросклеротических бляшек в сонных артериях [23]. Появившиеся сейчас трехмерные модели оценки структуры бляшки могут сделать расчет индивидуального риска для больных еще более точным [24].

Индекс коронарного кальция (ИКК) может быть достаточно значимым маркером тяжести коронарного атеросклероза. При увеличении ИКК >100 тяжелой стенозирующий коронарный атеросклероз высоковероятен. У таких больных и назначение АСК оказалось более эффективным, чем у больных с ИКК <100. По данным исследования Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, было показано, что при ИКК >100 польза от назначения АСК существенно превышает риск кровотечений, причем и у больных с высоким риском по Фремингемской шкале, и с риском <10%. У больных с ИКК <100 геморрагический риск от назначения АСК оказался выше, чем потенциальное снижение риска ССО [25].

У больных с АГ в качестве маркера дополнительного риска может быть рассмотрена скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Среди всех больных, включенных в исследование HQT, отдельно проанализировали параметры эффективности и безопасности назначения АСК в группах со СКФ >60 и 45–59 мл/мин/1,73 м кв. и <45 мл/мин/1,73 м кв. Риск основных значимых сердечно-сосудистых событий уменьшался в этих группах на 9, 15 и 66% соответственно. Различия в снижении риска оказались достоверными. Общая смертность снизилась на 0, 11 и 49% соответственно. У больных со СКФ <45 при лечении в течение 3,5 года прием 75 мг АСК позволял предотвратить 76 сердечно-сосудистых событий, хотя и увеличивал риск кровотечений на 27 случаев. Таким образом, при снижении СКФ эффективность АСК существенно превышала геморрагические риски [26].

Как дополнительные маркеры риска сейчас часто рассматриваются и генетические факторы. Генетический полиморфизм может ассоциироваться с эффективностью проводимой терапии. На основе фармакогенетического анализа в рамках большого пула исследований по первичной и вторичной профилактике было показано, что полиморфизм гена циклооксигеназы (ЦОГ) коррелирует и с риском неблагоприятных исходов, и с эффективностью терапии АСК. Носители редкого аллеля полиморфного маркера rs20417 гена ЦОГ-2 имели более низкую активность фермента. У таких больных достоверно ниже оказался уровень тромбксана и простаглицлина. Носительство минорного аллеля ассоциировалось с достоверным снижением риска сердечно-сосудистых событий, особенно у больных, получавших АСК. Гомозиготное носительство мажорного аллеля ассоциировалось с почти 2-кратным увеличением риска сердечно-сосудистых событий в таких исследованиях, как CURE и ACTIVE-A [27].

Безопасность терапии препаратами АСК

Второй стороной проблемы назначения препаратов АСК для первичной профилактики ССО является мини-

мизация риска кровотечений. На основе анализа данных базы данных The Health Improvement Network проанализировали риски ЖКК у больных, получающих АСК с целью первичной и вторичной профилактики. Всего было выявлено 2049 случаев кровотечений у 20 000 больных. Среди больных, не имевших в анамнезе ССЗ, АСК получали около 20% больных, с целью вторичной профилактики – около 80%. Применение АСК с целью первичной профилактики ассоциировалось с увеличением риска кровотечений в 1,9 раза, а с целью вторичной профилактики – в 1,4 раза. При этом базовый риск кровотечений был выше у больных, не имевших в анамнезе ССО. Таким образом, для возникновения 1 случая кровотечения АСК должны были получить 601 больной из когорты первичной профилактики и 391 больной из когорты вторичной профилактики. При первичной профилактике в целом терапия АСК оказалась более безопасной [28].

Длительность приема АСК сказывается на риске кровотечений. В метаанализе Rothwell было показано, что при длительном применении (более 5 лет) риск больших экстракраниальных кровотечений уменьшается по сравнению с более коротким периодом приема АСК (различия оказались достоверными) [16].

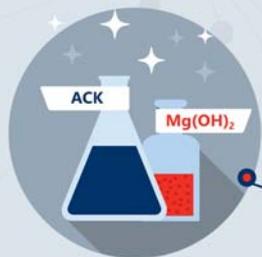
На протяжении короткого периода наблюдения регулярный прием АСК и нерегулярное применение препарата ассоциированы с одинаковым риском геморрагических осложнений. Эти данные подтверждены анализом 2 крупных баз данных, включающих 63 788 и 24 910 больных, получающих АСК с целью первичной профилактики. Нерегулярным считалось применение АСК, если оно продолжалось менее чем 20% времени от рекомендованного срока [29].

Основным средством профилактики поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП). Согласно метаанализу 13 исследований, в которых использовались низкие дозы АСК и ИПП для профилактики осложнений со стороны ЖКТ, совместное назначение ИПП и АСК снижало риск эрозивно-язвенных поражений ЖКТ на 75%, ЖКК – на 50% [30].

Применение ИПП с целью профилактики осложнений со стороны ЖКТ у больных, получающих низкие дозы АСК, не ведет к ухудшению прогноза у этих больных. Это было показано в большом популяционном исследовании на когорте из 2011 больных, получавших АСК. 14,7% больных получали ИПП для профилактики осложнений. Существенных различий в основных клинических характеристиках групп больных в зависимости от необходимости приема ИПП не было выявлено. Частота смертности, ИМ, инсульта, всех ССО достоверно не отличалась в группах больных, получавших и не получавших ИПП.

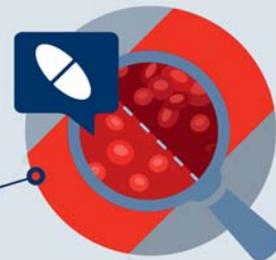
В качестве дополнительного средства повышения безопасности лечения АСК для больных высокого риска необходимо рассматривать терапию минимально эффективными дозами АСК (75 мг/сут). Для больных с факторами риска ЖКК особенно важен выбор безопасной формы АСК. Особый интерес представляет собой фармакологическая форма, сочетающая малую дозу АСК (75–150 мг) и невсасывающийся антацид (гидроксид магния) – Кардиомагнил® («Такеда», Япония). Показано, что такая форма АСК не уступает по влиянию на агрегацию тромбоцитов обычной лекарственной форме АСК или кишечнорастворимой форме – препарату ТромбоАСС [31]. При этом на фоне использования препарата Кардиомагнил ниже частота эпигастральных болей и постпрандиальной диспепсии, чем при применении препарата ТромбоАСС [32].

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



УНИКАЛЬНОСТЬ

Единственная на российском рынке комбинация АСК и антацида магния гидроксида¹



ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Эффективнее подавляет агрегацию тромбоцитов,² чем кишечнорастворимые формы АСК*



ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Реже вызывает диспепсию и боли в эпигастрии,³ чем кишечнорастворимые формы АСК*



УДОБСТВО

Всего 1 таблетка в день независимо от времени суток и приема пищи⁶



РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДОЗИРОВКИ

Дозировки 75 мг и 150 мг рекомендованы российскими и зарубежными кардиологами^{4, 5}

Краткая инструкция по применению

Торговое название препарата: Кардиомагнил, МНН или группировочное название: ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбоз и острая сердечная недостаточность при наличии факторов риска. Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов. Профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах; нестабильная стенокардия. Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, воспалительным веществам препарата и другим НПВП; кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечению; бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; желудочно-кишечное кровотечение; тяжелая почечная недостаточность; беременность; период лактации; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный прием с метотрексатом; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: таблетки проглатывают целиком, запивая водой. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при наличии факторов риска: 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 150 мг, в первые сутки, затем по 1 таблетке Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки. Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов; профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах; нестабильная стенокардия: 1 таблетка 75 мг Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75-150 мг 1 раз в сутки. Побочные действия: крапивница, отек Квинке, тошнота, изжога, рвота, бронхоспазм, повышенная кровоточивость, головная боль, бессонница. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. С осторожностью: при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печеночной недостаточности, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, полипоза носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Ссылки

* по сравнению с препаратом Тромбо АСС^{2,3}

1. Государственный реестр лекарственных средств, 2015 г. Ломакин Н. В., Русанова А. А., Бурячковская Л. И., Вершинина М. Г. «Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты» // «Сердце: журнал для практикующих врачей», 2014; 78(4): 206–214. 3. Яковенко Э. П., Краснолобова А. П., Яковенко А. В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста // Сердце. 2013; 12 (3): 145–150. 4. Рекомендации РМОАГ и ВНОК по лечению АГ (четвертый пересмотр), 2010. 5. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013 Oct;34(38):2949-3003. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата.

Информация для специалистов здравоохранения



ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1
т.: (495) 9335511, ф.: (495) 5021625 • www.takeda.com.ru

Дата выхода материала июль 2015г.

Оценка антиишемической и кардиопротективной эффективности никорандила у пациентов со стабильной стенокардией

Ю.А. Резванова, профессор А.С. Адамчик

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар

Для цитирования. Резванова Ю.А., Адамчик А.С. Оценка антиишемической и кардиопротективной эффективности никорандила у пациентов со стабильной стенокардией // PMЖ. 2015. № 27. С. 1612–1616.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение длительного времени остается ведущей проблемой здравоохранения, поскольку этот синдром является одной из основных причин заболеваемости и смертности населения трудоспособного возраста [9].

Хроническая ишемия миокарда индуцирует процессы ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ), с течением времени приводя к развитию и усугублению хронической сердечной недостаточности [10]. В процессе ишемического ремоделирования миокарда происходит развитие дисфункции эндотелия интрамиокардиальных сосудов. Активация гуморальных факторов системного воспаления (С-реактивный белок, фибриноген, интерлейкины и др.), нарушение процессов деградации коллагена при дисфункции эндотелия способствуют фиброзированию миокарда, увеличению его жесткости, развитию диастолической дисфункции и расширению полостей, снижению сократительной способности [5, 6].

Для купирования и профилактики симптомов стенокардии помимо нитратов и их производных, β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов к лечению

больных ИБС могут быть добавлены средства с различным механизмом действия (триметазидин, ранолазин, никорандил) в качестве препаратов второго ряда в соответствии с частотой сердечных сокращений (ЧСС), артериальным давлением (АД), сопутствующей патологией у определенных пациентов [8].

Препарат группы модуляторов калиевых каналов (МКК) никорандил обладает двойным механизмом действия благодаря наличию в его структуре активной нитратной группы и остатка амидной части никотиновой кислоты [2]. Вазодилатация запускается высвобождающимся оксидом азота, за которым через накопление внутриклеточного гуанидилмонофосфата следуют увеличение продукции эндотелийзависимого фактора релаксации и расширение крупных коронарных сосудов. Второй механизм, связанный с активацией АТФ-зависимых калиевых каналов, приводит к гиперполяризации мембран, ингибированию притока ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры сосудов и последующей периферической вазодилатации (непрямое блокирование кальциевых каналов). Никорандил обеспечивает одновременное снижение пред- и постнагрузки на миокард,

Таблица 1. Исходные характеристики обследованных больных

Характеристика	1-я группа		2-я группа		3-я группа		p
	среднее	медиана	среднее	медиана	среднее	медиана	
Число больных	31		30		32		
Возраст, годы	69,0	69,0	67,9	70,0	70,4	73,0	0,76
ИМТ, кг/м ²	30,1	28,7	28,4	29,6	31,1	30,9	0,04
ОТ/ОБ	0,9	0,9	1,0	1,0	0,9	0,9	0,12
Стенокардия							
II ФК	16 (69,6%)		14 (63,6%)		18 (70,4%)		0,39
III ФК	7 (30,4%)		8 (36,4%)		9 (29,6%)		0,41
АГ, %	90,3		93,3		87,5		0,76
ФВ, %	57,5	61	58,1	61,5	59,6	63	0,73
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин	50,6	52	56,9	53,5	54,8	56	0,38
ОХС, ммоль/л	6,1	5,9	5,7	5,2	6,1	5,9	0,30
вч-СРБ, мг/л	3,0	2,4	3,3	3,3	3,8	3,8	0,21
ЧАП, ед/нед.	27,0	27,0	24,6	25,5	23,7	22,0	0,66
ПНГ, таб/нед.	26,5	28,0	21,0	17,0	19,5	20,0	0,26
Мах мощ., Вт	85,4	75,0	81,3	75,0	84,6	75,0	0,91
Общ.вр.нагр., с	340,4	262,5	315,4	275,0	325,4	345,0	0,63
Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; p – уровень значимости непараметрического критерия Краскела – Уоллеса для определения однородности всех трех групп по показателям, при p>0,05 различия между группами статистически не значимы. ОТ/ОБ – соотношение объема талии к объему бедер; ПНГ – потребность в нитроглицерине; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ – фракция выброса; ЧАП – частота ангинозных приступов в неделю; Мах мощ. – максимальная мощность нагрузки при ВЭМ; Общ. вр. нагр. – общее время нагрузки при велоэргометрической пробе; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; АГ – артериальная гипертензия.							

но приводит лишь к минимальному влиянию на гемодинамику [1]. В результате длительной терапии никорандил стабилизировал атеросклеротические бляшки у пациентов со стенокардией, а в исследовании на мышинной модели атеросклероза способствовал уменьшению выраженности маркеров окислительного стресса и провоспалительных цитокинов [4]. В отличие от β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов и нитратов, никорандил также способен влиять на прогноз у больных ИБС, уменьшая число сердечно-сосудистых осложнений [3].

Для полноценного контроля над симптомами стенокардии часто требуется сочетание нескольких антиангинальных средств. В связи с этим изучение препаратов, которые могут быть использованы и для купирования, и для профилактики ишемии, способны к тому же снижать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), представляет особый интерес. Настоящее исследование посвящено оценке антиангинальной, антиишемической эффективности активатора калиевых каналов никорандила отечественного производства (Кординик, компания «ПИК-Фарма») при длительном приеме у пациентов со стабильной стенокардией на фоне стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией и пролонгированной формой нитратов, а также исследованию кардиопротективных свойств никорандила.

Материал и методы

В исследование были отобраны 107 пациентов. После скринингового обследования и первичного сбора анамнеза и жалоб 93 пациента со стабильной стенокардией II и III функционального класса (ФК) рандомизированы на 3 группы (табл. 1). Средний возраст больных составил $69,9 \pm 8,1$ года (включались пациенты от 48 до 86 лет), из них 38 мужчин и 55 женщин. В 1-ю группу был рандомизирован 31 пациент, во 2-ю — 30, в 3-ю — 32. Пациенты всех 3 групп получали стандартную терапию ИБС, включавшую β -адреноблокатор в виде бисопролола 5—10 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту (АСК), антагонисты рецепторов ангиотензина II в виде валсартана 40—160 мг/сут и розувастатин в дозе 10 мг/сут с коррекцией дозы от 5 до 20 мг/сут через 6 и 12 нед. терапии.

Больные 1-й группы принимали бисопролол, АСК, валсартан и розувастатин, а для купирования приступов стенокардии пользовались таблетками нитроглицерина. Во 2-й группе в дополнение к стандартной терапии больные получали препарат из группы пролонгированных нитратов изосорбида динитрат в дозе 20—40 мг 2 р./сут. К основной терапии пациентам 3-й группы был добавлен никорандил (кординик, компания «ПИК-ФАРМА») в дозе 10 мг 2 р./сут с титрованием дозы в течение 5—7 дней до 20 мг 2 р./сут.

Пациенты должны были соответствовать следующим критериям: длительность стенокардии напряжения более 3 мес. до включения в исследование, стабильное клиническое состояние, подтвержденный диагноз ИБС (на основании данных тестов с физической нагрузкой, наличие перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) давностью более 6 мес. и проведенной реваскуляризации, наличие клинических проявлений коронарной недостаточности). Критериями исключения во всех группах стало наличие сопутствующих хронических заболеваний в стадии обострения, инфекционной патологии, нестабильной стенокардии, фибрилляции предсердий, острого ИМ или инсульта, непереносимость любого из 6 препаратов, включенных в исследование.

По основным клиническим критериям группы были сбалансированы. В ходе исследования регистрировались конечные точки, включающие эпизоды нестабильной стенокардии, первичные и повторные ИМ, смерть от ССЗ. Продолжительность наблюдения составила 24 нед.

Обследование пациентов включало проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) с определением параметров ремоделирования сердца и оценкой диастолической дисфункции ЛЖ; холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) с определением числа эпизодов ишемии миокарда, продолжительности суточной ишемии миокарда, ЧСС, средней глубины смещения сегмента ST; велоэргометрию — ВЭМ (определение максимальной мощности нагрузки и общего времени нагрузки), а также определение высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), фибриногена, показателей липидного состава крови — общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ) до лечения и через 24 нед. от его начала.

Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.1 Windows, StatSoft, Inc. с использованием параметрических и непараметрических методов (однофакторный дисперсионный анализ, критерий Крускала — Уоллиса, критерий знаков и Вилкоксона, коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена, дискриминантный анализ степени однородности). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$. Для выявления различия между группами по совокупности количественных показателей был использован дискриминантный анализ и применен метод последовательного исключения переменных (показателей) из модели. Статистика лямбда Уилкса (λ) нашего анализа, являющаяся основным показателем адекватности модели дискриминации, составила 0,658. Полученный результат свидетельствовал в пользу однородности групп ($p < 0,0001$).

Результаты и обсуждение

За 24 нед. наблюдения летальные исходы среди больных отсутствовали. Значительное улучшение клинического состояния на фоне рекомендованной терапии было отмечено у пациентов всех 3 групп: наблюдались сопоставимое улучшение самочувствия, уменьшение количества и интенсивности приступов ангинозных болей, потребности в нитроглицерине, повышение работоспособности.

Через 12 нед. в 3 группах исследования отмечено значительное снижение средней частоты ангинозных приступов в неделю: в 1-й группе с $26,04 \pm 13,6$ до $15,5 \pm 7,1$ (на 48,8%; $p < 0,001$), во 2-й группе с $24,64 \pm 16,1$ до $12,1 \pm 8,1$ (на 61,1%; $p < 0,001$), в 3-й группе с $23,67 \pm 13,6$ до $11,85 \pm 5,8$ (на 60,9%; $p < 0,001$). Потребность в приеме нитроглицерина за 3 мес. терапии уменьшилась в 1-й группе с $22,52 \pm 16,6$ до $12,15 \pm 7,1$ таблетки (на 50,91%; $p < 0,001$), во 2-й группе с $21,05 \pm 15,5$ до $8,89 \pm 5,1$ (на 68,3%; $p < 0,001$), в 3-й группе с $19,15 \pm 10,9$ до $7,55 \pm 4,2$ (на 70,4%; $p < 0,001$). По прошествии еще 12 нед. клинические показатели несколько изменились по сравнению с промежуточными данными (рис. 1 и рис. 2). Через 24 нед. число приступов стенокардии в неделю в 1-й группе составило $16,13 \pm 10,7$ (–45,73% в сравнении с исходными данными; $p < 0,001$), во 2-й группе — $15,18 \pm 11,9$ (–47,95%; $p < 0,001$), в 3-й группе — $12,30 \pm 11,2$ (–59,45%; $p < 0,001$). Кроме того, по показателю потребности в нитроглицерине через 24 нед. в 1-й группе наблюдали результат $12,73 \pm 10,3$ (–50,77% в сравнении с исходными данными; $p < 0,001$), во 2-й группе — $10,82 \pm 9,3$ (–54,61%; $p < 0,001$), в 3-й

группе — $7,96 \pm 7,6$ ($-69,04\%$; $p < 0,001$). Эффективность β -адреноблокатора в сочетании с пролонгированным нитратом была сравнима и статистически значимо не отличалась от эффективности никорандила в комплексе со стандартной терапией. Однако при регулярном приеме изосорбида динитрата в течение 6 мес. 4 (13%) больных из 2-й группы прекратили прием препарата из-за развития головной боли, а по антиангинальной эффективности показатели 2-й группы практически сравнялись с таковыми из 1-й, в то время как между 1-й и 3-й группами было достигнуто значимое различие в частоте

ангинозных приступов и частоте приема нитроглицерина по данным однофакторного дисперсионного анализа (рис. 1 и 2). В связи с этим можно сделать выводы о возможной развившейся потере эффективности изосорбида динитрата у отдельных больных со стабильной стенокардией.

По данным ХМ ЭКГ в конце периода наблюдения (табл. 2) у пациентов 1, 2 и 3-й групп отмечалось сопоставимое достоверное снижение среднесуточной ЧСС, количества эпизодов ишемии миокарда, продолжительности суточной ишемии миокарда и глубины ишемиче-

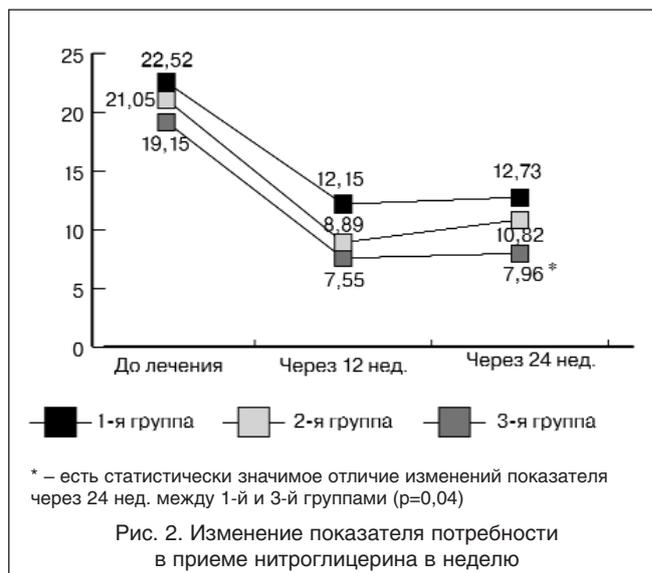
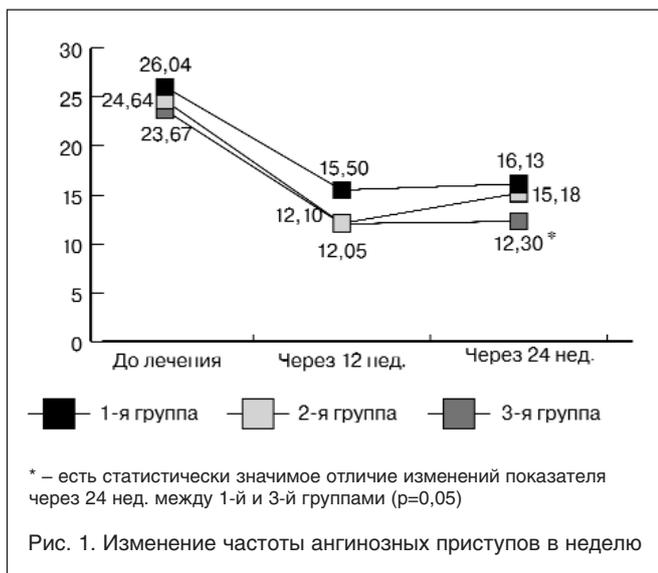


Таблица 2. Динамика клинических показателей антиангинальной эффективности терапии больных 1, 2 и 3-й групп

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Частота ангинозных приступов в неделю	26,04±13,6	15,5±7,1**	24,64±16,1	12,1±8,1**	23,67±13,6	11,85±5,8**
Потребность в нитроглицерине в неделю	22,52±16,6	12,15±7,1**	21,05±15,5	8,89±5,1**	19,15±10,9	7,55±4,2**
Число эпизодов ишемии миокарда	4,52±3,8	2,43±2,9**	5,95±3,7	3,55±3,1**	5,07±3,6	2,44±2,7**
Продолжительность суточной ишемии миокарда, мин	8,84±6,3	4,45±4,5**	8,05±6,3	4,08±4,4**	8,98±7,5	3,74±4,3**
Глубина смещения сегмента ST, мм	1,30±0,6	0,67±0,4**	1,20±0,6	0,77±0,6**	1,28±0,5	0,56±0,4**
ЧСС, уд/мин	75,43±9,1	61,33±6,0**	77,59±9,3	64,86±5,5**	77,00±9,8	63,41±7,8**
Мах мощ., Вт	85,41±24,9	106,25±30,3*	81,25±24,1	102,08±24,9*	84,62±21,7	117,31±31,3*
Общее время нагрузки, с	340,41±159,6	489,16±196,3*	315,42±165,4	455,42±178,3*	325,38±132,4	552,69±202,4*

Примечание. Здесь и в табл. 3: данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение показателя, m — его стандартное отклонение. Различия с исходными данными достоверны (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$) по критерию Вилкоксона.

Таблица 3. Динамика морфофункциональных показателей миокарда по ЭхоКГ у больных 1, 2 и 3-й групп

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
КДР ЛЖ, см	4,68±0,6	4,56±0,5*	4,29±0,5	4,20±0,5*	4,66±0,4	4,41±0,4**
Толщина ЗСЛЖ, см	1,03±0,1	0,98±0,1*	1,10±0,1	1,04±0,1*	1,16±0,1	1,06±0,1**
Толщина МЖП, см	1,20±0,1	1,13±0,1*	1,28±0,2	1,20±0,1*	1,22±0,1	1,15±0,1*
Величина ЛП, см	3,88±0,4	3,80±0,4*	3,88±0,4	3,82±0,3*	4,00±0,4	3,92±0,4
Фракция выброса, %	57,57±8,6	58,00±7,9	58,14±8,7	58,14±6,8	59,63±7,6	61,41±6,5*
Соотношение Е/А	0,75±0,5	0,79±0,4*	0,63±0,2	0,68±0,2*	0,65±0,2	0,74±0,2**
ИММ ЛЖ	119,94±28,6	105,68±19,9*	116,48±25,9	101,78±18,9*	133,39±28,6	108,84±21,9**

Примечание. КДР — конечный диастолический размер; ЛЖ — левый желудочек; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЛП — левое предсердие; ФВ — фракция выброса; Е/А — отношение максимальных скоростей трансмитрального кровотока раннего и позднего наполнения; ИММ — индекс массы миокарда.



Кординик®

никорандил

*Активатор калиевых каналов,
антиангинальное средство*

**Европейский
стандарт
здоровья**



ского смещения сегмента ST. Необходимо отметить более выраженное снижение продолжительности суточной ишемии и глубины ишемического смещения сегмента ST у пациентов, принимавших никорандил, которое по данным однофакторного дисперсионного анализа достигло статистически значимых различий в сравнении со стандартной терапией по продолжительности суточной ишемии миокарда (-50,82 и -68,17%; $p=0,026$) и в сравнении с группой пролонгированных нитратов по глубине ишемического смещения сегмента ST (-35 и -59,26%; $p=0,0259$).

Такая же динамика сохранилась и при проведении нагрузочных проб. Показатели ВЭМ, максимальная мощность нагрузки (Max мощ.) и общее время нагрузки до возникновения клинических и признаков ишемии на ЭКГ миокарда достоверно увеличились к концу 24-й нед. терапии во всех 3 группах. При сравнении между группами увеличение физической работоспособности у пациентов 3-й группы было более выражено, чем у больных 1-й группы (Δ Max мощ. 40,25% против 24,86%; $p=0,05$ и Δ Общее время нагрузки 74,57% против 48,14%; $p=0,02$), между 2-й и 3-й группами достоверных различий не было.

Через 24 нед. наблюдения по данным ЭхоКГ у больных 3 групп было отмечено достоверное снижение индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ, конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ, увеличение показателя диастолического кровенаполнения (Е/А). Изменения показателей в процессе лечения в группе никорандила превосходили таковые в остальных группах (табл. 3). Динамика основных морфофункциональных показателей миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ у пациентов 3-й группы в сравнении с двумя другими группами свидетельствует о дополнительном влиянии никорандила на процессы улучшения адаптации кардиомиоцитов в условиях хронической ишемии, проявляющемся в уменьшении размеров дилатированных полостей и гипертрофированных стенок, уменьшении выраженности диастолической дисфункции и замедлении ремоделирования миокарда.

Необходимо указать, что длительная терапия препаратами всех трех групп не приводила к негативным изменениям лабораторных показателей. Наблюдалось статистически значимое снижение всех показателей липидного состава крови (ОХС, ЛНП, ТГ), без статистически значимых различий между группами. Данный результат был обеспечен в значительной мере гиполипидемическим действием розувастатина, оказывающего также ряд плейотропных эффектов [7], таких как снижение выраженности свободно-радикального окисления, дисфункции эндотелия, воспалительных процессов стенки сосудов. Эти «нелипидные» свойства сыграли роль в процессе снижения уровня вч-СРБ и фибриногена, отражающих процессы хронического системного воспаления, сопровождающего ИБС. Однако в группе никорандила уровень фибриногена снижался более чем в 2 раза по сравнению с показателями группы стандартной терапии (-8,05 и -16,46%; $p=0,042$), а концентрация вч-СРБ статистически значимо снизилась в 3-й группе в сравнении как с 1-й (-37,08 и -22,16%; $p=0,003$), так и со 2-й (-37,08 и -23,38%; $p=0,04$), что может служить подтверждением его положительного влияния на процессы редуцирования оксидативного повреждения и системного воспаления.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой антиангинальной и антиишемической активности никорандила (Кординик, компания «ПИК-Фарма») у па-

- профилактика приступов стенокардии
- кардиопротективное действие
- улучшение прогноза ИБС
- купирование приступов



Per. № - ЛСР 006552/09

www.nicorandil.ru


ПИК-ФАРМА
www.pikfarma.ru

Никорандил включен в рекомендации:

- ✓ "Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике", класс рекомендаций I, уровень доказательств B;
- ✓ "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика"

циентов со стабильной стенокардией. Частота ангинозных приступов, продолжительность суточной ишемии миокарда по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы, максимальная мощность и общее время нагрузки при выполнении велоэргометрии статистически более значимо улучшились в 3-й группе с добавлением никорандила по сравнению с 1-й группой, получавшей только бисопролол, валсартан, ацетилсалициловую кислоту и статины (стандартную терапию) и были сопоставимы с показателями 2-й группы (с добавлением изосорбида динитрата). Прием никорандила не влиял на липидный состав и уровень глюкозы в крови, но достоверно уменьшил концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка и фибриногена. Кроме того, в 3-й группе по сравнению с остальными группами по данным эхокардиографии произошло более выраженное уменьшение размеров и толщины стенок левого желудочка, увеличение показателя диастолического кровенаполнения левого желудочка, отражающих выраженность ремоделирования миокарда и диастолической дисфункции.

Таким образом, сочетая в себе свойства агониста АТФ-зависимых калиевых каналов и нитратоподобный вазодилатирующий эффект, активируя процессы ишемического preconditionирования, никорандил способен значительно снижать частоту развития и выраженность ишемии миокарда, потребность в нитропрепаратах. Стимуляция никорандилом адаптационных процессов в клетках миокарда и эндотелии, уменьшение активности провоспалительных маркеров приводят к замедлению процессов ремоделирования миокарда, обеспечивая долгосрочную кардиопротекцию. ▲

Литература

- Gayet J.L., Paganelli F., Cohen-Solal A. Update on the medical treatment of stable angina // *Archives of cardiovascular diseases*. 2011. Vol. 104 (10). P. 536–544.
- Gomma A.H., Purcell H.J., Fox K.M. Potassium channel openers in myocardial ischaemia // *Drugs*. 2001. Vol. 61 (12). P. 1705–1710.
- IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial // *The Lancet*. 2002. Vol. 359 (9314). P. 1269–1275.
- Izumiya Y., Kojima S., Kojima S., Araki S., Usuku H., Matsubara J., Sakamoto K., Tsujita K., Nagayoshi Y., Kaikita K., Ogawa H. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris // *Atherosclerosis*. 2011. Vol. 214 (2). P. 415–421.
- Dzemali O., Risteski P., Bakhtiyar F., Singer E., Zierer A., Kleine P., Moritz A. Surgical left ventricular remodeling leads to better long-term survival and exercise tolerance than coronary artery bypass grafting alone in patients with moderate ischemic cardiomyopathy // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009. Vol. 138 (3). P. 663–668.
- Li J. J., Fang C. H. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases // *Medical hypotheses*. 2004. Vol. 62 (4). P. 499–506.
- Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., Bhm M., Cleland J.G., Cornel J.H., Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure // *New England Journal of Medicine*. 2007. Vol. 357 (22). P. 2248–2261.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Valgimigli M. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // *European heart journal*. 2013. Vol. 34 (38). P. 2949–3003.
- Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B., Turner M.B. Heart disease and stroke statistics—2012 update a report from the American heart association // *Circulation*. 2012. Vol. 125 (1). P. 2–220.
- Slezak J., Tribulova N., Okruhlicova L., Dhingra R., Bajaj A., Freed D., Singal P. Hibernating myocardium: pathophysiology, diagnosis, and treatment This article is one of a selection of papers from the NATO Advanced Research Workshop on Translational Knowledge for Heart Health (published in part 2 of a 2-part Special Issue) // *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2009. Vol. 87 (4). P. 252–265.

Статья напечатана при поддержке компании «ПИК-Фарма», впервые была опубликована в журнале «Кардиология» 2015. № 8. С. 21–25

The screenshot displays the website for the Russian Medical Journal (PMJ). The main header features the URL **www.RMJ.ru** in large white letters on a blue background. Below the header, there is a navigation menu with links for 'Главная', 'Подписка', 'Контакты', 'Форум', 'Карты номеров', and 'Карта сайта'. A search bar is located on the right side of the header.

The main content area is divided into several sections:

- Left sidebar:** Contains a vertical menu with links to 'Текущий номер', 'Номера 2010 года', 'Архив журналов по годам', 'Анонс новых номеров', 'Каталог статей', 'Подписка', 'Условия публикации', 'Контакты', 'О журнале', 'Выставки', 'Полезная информация', 'Опросы', 'Форум', and 'Бенерная система'.
- Central article preview:** Titled 'Акушерство. Гинекология', it features a small image of a woman and child. The text discusses current topics in obstetrics and gynecology, such as the management of preeclampsia and the use of various medications during pregnancy.
- Below the article:** A section titled 'Скоро на сайте РМЖ!' (Coming soon on the RMJ website!) highlights issue No. 24, 2013, 'Педиатрия' (Pediatrics), discussing the treatment of children with various respiratory and skin conditions.
- Right sidebar:** Includes a 'Последние темы форума' (Latest forum topics) section with links to discussions on topics like 'Уважаемые форумчане! Буду сь...' and 'Подписка на журнал "Желт...'. Below this is a 'Новости' (News) section dated 13.10.2010, and an 'Опрос' (Survey) section asking for user feedback on article quality.

At the bottom of the page, there is a footer containing contact information (phone numbers, email), registration details, and a list of 'Другие ресурсы медицинского дела' (Other medical resources) including various journals and websites. A small logo for 'DS' is also visible.

Трудности применения β -блокаторов при хронической сердечной недостаточности: пути преодоления

Профессор **И.И. Шапошник**

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Для цитирования. Шапошник И.И. Трудности применения β -блокаторов при хронической сердечной недостаточности: пути преодоления // РМЖ. 2015. № 27. С. 1617–1621.

Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности – что изменилось?

Лечение больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по-прежнему представляет собой весьма непростую задачу, что связано, с одной стороны, с многообразием форм и клинических проявлений заболевания, а с другой, – с полиэтиологичностью ХСН. Большое количество патологических состояний, которые приводят к развитию ХСН, накладывают существенный отпечаток на симптоматику болезни и создают ряд проблем в лечении заболевания.

До принятия действующих Европейских [1] и Российских [2] рекомендаций по диагностике и лечению ХСН к основным средствам для лечения ХСН относились 8 групп лекарственных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА), сердечные гликозиды, диуретики, β -адреноблокаторы (БАБ), блокаторы минералокортикоидных рецепторов или спиронолактоны, активатор if -каналов ивабрадин и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Подобное многообразие рекомендуемых классов лекарств ставило перед практикующим врачом сложную задачу – какие из них выбрать для лечения конкретного пациента? Положение существенно изменилось с опубликованием указанных современных рекомендаций по лечению ХСН, где во всех случаях при отсутствии противопоказаний следует назначить больному лишь 3 группы лекарственных средств: иАПФ, БАБ и блокаторы минералокортикоидных рецепторов. Именно препараты этих классов способны в наибольшей степени повлиять не только на симптоматику ХСН и качество жизни пациентов, но и увеличить продолжительность жизни, т. е. прогноз заболевания (уровень доказательности IA). И лишь при невозможности или трудности назначения любого из иАПФ вследствие возникновения нежелательных эффектов следует обратиться к БРА, и только к 3 из 8 зарегистрированных в РФ: лозартану, валсартану и кандесартану (уровень доказательности IIA).

Подобным образом дело обстоит и с БАБ, когда урежающий пульс препарат ивабрадин может быть назначен лишь при наличии противопоказаний к БАБ и только у больных со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка при ЧСС более 70 уд./мин [3]. Аналогичным образом и спиронолактоны могут быть применены лишь при невозможности назначения блокаторов минералокортикоидных рецепторов.

Благодаря исследованиям последних лет показана значимая роль БАБ в лечении ХСН. Установлено, что они

не только являются базисными препаратами в лечении ХСН, но и занимают первое место по способности влиять на прогноз заболевания [4]. В связи с этим умение врача использовать БАБ при ХСН с наибольшей эффективностью и безопасностью приобрело еще большее значение в современных условиях.

Обоснование применения БАБ у больных с ХСН

Активному внедрению БАБ в схемы лечения ХСН предшествовали исследования двух последних десятилетий XX в., когда целесообразность подобной терапии ставилась под большое сомнение. С одной стороны, экспериментальными и клиническими исследованиями была выявлена важнейшая роль симпатической нервной системы (СНС) в развитии и прогрессировании ХСН [5]. В частности, было установлено, что гиперактивация данной системы приводит к развитию гипертрофии левого желудочка, ишемии миокарда, появлению аритмий сердца, сопровождается некрозом кардиомиоцитов и гибернацией оставшегося миокарда, возникновением участков фиброза сердечной мышцы. В результате возникает ремоделирование левого желудочка, усугубляются проявления ХСН. Безусловно, непродолжительное время повышение активности СНС способствует улучшению насосной функции сердца путем повышения сократимости миокарда и увеличения ЧСС. Включение данных механизмов на ранних стадиях ХСН является проявлением компенсаторных процессов. Однако в конечном итоге всякая адаптация ведет к возникновению дезадаптивных явлений [6].

С другой стороны, при изучении патофизиологии ХСН были установлены взаимосвязи между СНС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). Оказалось, что взаимная активация этих двух систем приводит к замыканию своеобразного порочного круга, подстегивающего неуклонное прогрессирование ХСН [5].

Существенным препятствием для использования БАБ при ХСН была предполагаемая вероятность снижения сократительной способности миокарда из-за возможного отрицательного инотропного действия БАБ. Серия проведенных экспериментальных и клинических работ подтвердила, что в начальной стадии использования БАБ действительно незначительно снижают сердечный выброс. Однако вызванное БАБ уменьшение сократимости и ЧСС снижает также энергетические потребности миокарда и экономит кислород. Это позволяет снизить процессы гибернации миокарда и улучшить его диастолическое расслабление. В итоге улучшается со-

кратительная способность миокарда и повышается сердечный выброс. Таким образом объясняется парадоксальный на первый взгляд рост ФВ у больных с ХСН при использовании БАБ. В связи с этим применение БАБ в лечении ХСН получило название «миокардиальной разгрузки» [5]. Подобные закономерности изменения сократимости миокарда под воздействием БАБ наложили существенный отпечаток на методологию их применения в клинических условиях, что будет подробно изложено ниже.

К настоящему времени завершено более 30 плацебо-контролируемых исследований, включивших свыше 20 тыс. больных с ХСН, которые показали способность БАБ снижать смертность у данной категории пациентов. В таблице 1 представлены наиболее значимые из них, изменившие концепцию лечения больных с ХСН.

В исследовании MERIT-HF [7] доза препарата титровалась постепенно, начиная с 12,5 мг 1 р./сут (целевая доза – 200 мг 1 р./сут.). 96% больных получали блокаторы РААС (из них 89% – иАПФ), 90% – диуретики, 2/3 пациентов – гликозиды. Таким образом, в исследовании оценивался дополнительный эффект метопролола ЗОК к максимально рекомендованной терапии декомпенсации. При этом кривые расходились после 3 мес. лечения. БАБ на 41% снижали также риск внезапной смерти, что объясняется антиаритмическим и антифибрилляторным действием метопролола. Улучшение прогноза было отмечено как у больных с ишемической болезнью сердца, так и с дилатационной кардиомиопатией, а также у больных с сочетанием ХСН и сахарного диабета (СД) 2-го типа.

В протоколе COPERNICUS [8] больные с критической ХСН и ФВ менее 25% в качестве БАБ принимали карведилол. Препарат высокодостоверно снижал риск смерти больных на 35%. Причем кривые выживаемости расходились уже после 4 мес. терапии.

Основным исследованием, подтвердившим высокую эффективность бисопролола в лечении больных с ХСН 3–4 функционального класса (ФК), стал протокол CIBIS-II [9], который включил более 2600 больных, наблюдавшихся в среднем 1,3 года. Применение бисопролола ассоциировалось с достоверным снижением общей смертности на 34%, что соответствовало достижению первичной конечной точки исследования. При этом существенно снизилась не только смертность больных из-за прогрессирования ХСН, но и вся сердечно-сосудистая смертность. Особенно важным обстоятельством оказалось влияние бисопролола на внезапную смертность, которая связана с развитием опасных для жизни желудочковых нарушений ритма сердца. При этом достоверно уменьшился риск любой госпитализации, а количество госпитализаций из-за обострения ХСН в группе лечения бисопрололом снизилось на 36%. Логическим продолжением данных событий стало и достовер-

ное снижение риска комбинированной конечной точки «смертность плюс госпитализации из-за обострения ХСН» на 21%.

Исследование SENIORS [10] с β_1 -высокоселективным БАБ небивололом, обладающим свойством влиять на синтез оксида азота в эндотелии сосудов, продемонстрировало достоверное снижение суммы смертей и сердечно-сосудистых госпитализаций на 14%, а также незначительное снижение общей смертности на 12%. Однако исследование SENIORS имело существенные отличия от предыдущих проектов с БАБ. Пациенты с ХСН в этом исследовании были гораздо старше и более 1/3 из них имели ФВ левого желудочка более 35%. Вследствие этого был проведен дополнительный анализ «более молодых» пациентов в возрасте 70–75 лет. Данный анализ продемонстрировал снижение первичной конечной точки на 27%, общей смертности – на 38%, что полностью соответствовало результатам применения остальных БАБ при ХСН.

Таким образом, в 4 крупных исследованиях, отвечающих принципам доказательной медицины, указанные БАБ показали практически одинаковое снижение риска смерти больных с ХСН, а также частоты внезапной смерти и риска госпитализаций. В то же время другие БАБ, включая атенолол и метопролола тартрат, не показали способности улучшать прогноз больных с ХСН, в связи с чем их применение у указанной категории пациентов является нецелесообразным.

Тактика назначения БАБ у больных с ХСН

Существуют две тактики назначения БАБ при ХСН: традиционная и альтернативная.

Традиционная тактика применяется у больных с выраженной или застойной ХСН, т. е. при IIБ стадии и 3–4 ФК болезни. Важно помнить, что БАБ не относятся к числу средств «скорой помощи» и не могут выводить больных из состояния декомпенсации и гипергидратации. В большинстве случаев лечение декомпенсированной ХСН начинается с назначения иАПФ и диуретиков. Чем ниже цифры АД, тем меньшие дозы иАПФ назначаются, с последующим медленным титрованием дозы препарата до целевых значений или максимально переносимых. Доза диуретика подбирается таким образом, чтобы снижение веса пациента за сутки не превысило 0,8–1 кг или превышение количества выделенной жидкости над выпитой составило 800–1000 мл. В стадию компенсации доза диуретиков (в большинстве случаев это торасемид) должна быть подобрана таким образом, чтобы вес больного оставался стабильным. И лишь после того, как больной будет выведен из состояния декомпенсации ХСН, назначаются БАБ. Подобная тактика получила название «сверху», т. е. БАБ назначаются лишь после того, как подобраны соответствующие дозировки иАПФ и мочегонных средств.

Лечение БАБ при ХСН должно начинаться осторожно, с 1/8 терапевтической дозы. Дозы увеличиваются медленно, не чаще 1 раза в 2 нед., а при чрезмерном снижении АД – 1 раз в мес., до достижения оптимальной дозы. У каждого пациента своя оптимальная доза БАБ, которая определяется снижением ЧСС менее 70 уд./мин. На каждые 5 ударов снижения ЧСС достигается 18% снижение риска смерти больных с ХСН [11].

Приводим примеры титрования доз:

- для бисопролола стартовой дозой является 1,25 мг 1 р./сут, как правило, утром. В этом плане очень удобной является таблетка **Бидоп Кор** (бисопролола) 2,5 мг, которая имеет риск, и таким образом пациент легко получает дозу 1,25 мг. Доза бисопролола 1,25 мг

Таблица 1. Основные результаты длительных многоцентровых контролируемых исследований по влиянию БАБ на прогноз больных с ХСН			
Препарат	Исследование	Число больных	Снижение риска смерти, %
Бисопролол	CIBIS-II	647	34
Метопролол	MERIT-HF	3991	35
Карведилол	COPERNICUS	2284	35
Карведилол	CAPRICORN	1959	23
Небиволол	SENIOR	2128	12, нд.

назначается в течение 2 нед., затем до 4-й нед. больному назначается доза 2,5 мг, до 6-й нед. – 3,75 мг, до 8-й нед. – 5 мг, до 10-й нед. – 7,5 мг и к 12-й нед. – 10 мг. При снижении АД менее 85 мм рт. ст. периоды титрования могут быть увеличены с 2 до 4 нед. В этом случае целевая доза 10 мг бисопролола будет достигнута лишь через полгода после начала терапии БАБ больных с ХСН. Во многих случаях достижение целевой дозы является невозможным ввиду развития брадикардии и гипотонии. Поэтому следует помнить, что не доза БАБ и не исходная ЧСС определяют эффективность назначения БАБ при ХСН, а снижение ЧСС менее 70 уд./мин;

- для метопролола сукцината (ЗОК) аналогичным с бисопрололом образом шага титрования составляют: 12,5 – 25 – 50 – 75 – 100 – 200 мг 1 р./сут;

- для карведилола: 3,125 мг x 2 р./сут, затем 6,25 мг x 2 р./сут, 12,5 мг x 2 р./сут, 18,75 мг x 2 р./сут, 25 мг x 2 р./сут;

- для небиволола: 1,25 – 2,5 – 5 – 7,5 – 10 мг 1 р./сут.

Альтернативная методика назначения БАБ при ХСН заключается в том, что препаратом первого выбора является БАБ, а затем к нему присоединяется иАПФ. Выяснению эффективности данного порядка назначения основных средств для лечения ХСН было посвящено исследование CIBIS-III. Его целью было доказать, что стартовая монотерапия БАБ бисопрололом с последующим переводом больных на комбинацию бисопролола и эналаприла не уступает традиционному обратному порядку терапии как в предотвращении суммы смертей, так и госпитализаций. Результаты исследования подтвердили гипотезу о том, что первичное назначение терапии бисопрололом или эналаприлом с последующим переводом на комбинированное лечение не влияет на первичную конечную точку. Таким образом, исследование CIBIS-III подтвердило гипотезу о свободном выборе начала лечения пациентов с ХСН иАПФ или БАБ.

И все же – какой препарат предпочесть в качестве первого выбора? Современные рекомендации свидетельствуют о том, что в большинстве случаев при декомпенсации ХСН и выраженных застойных явлениях полезнее вначале применить иАПФ с возможно

более быстрым добавлением БАБ. В редких клинических ситуациях, когда преобладают выраженная тахикардия и нарушения сердечного ритма при невысоком АД и одновременное назначение иАПФ и БАБ затруднено, можно начинать лечение с β_1 -селективного БАБ бисопролола с последующим присоединением иАПФ. Наиболее оправдан такой порядок лечения при исходно низкой ФВ менее 28% [2]. И в этих случаях следует начинать терапию с препарата **Бидоп Кор** 1,25 мг (бисопролола).

Что делать, если в процессе лечения обостряется симптоматика ХСН и/или развивается гипотония?

Как уже было сказано выше, в первые 2–3 нед. начала лечения БАБ вследствие снижения сократительной



БИДОП[®]КОР
бисопролол 2,5 мг

*Бережно остановит прогрессирование ХСН
Точечная настройка работы сердца
Для жизни**

Реклама



ГЕДЕОН РИХТЕР

*CIBIS I, II, III

способности миокарда может произойти обострение ХСН, что требует контроля. В этих случаях рекомендуется: а) некоторое увеличение дозы диуретиков; б) увеличение, если возможно, дозы иАПФ; в) назначение малых доз сердечных гликозидов; г) снижение дозы БАБ с более медленным ее титрованием в последующем. Следует избегать полной отмены БАБ, т. к. это может привести к ухудшению течения ХСН. Поэтому она должна производиться лишь при возникновении обстоятельств, указывающих на невозможность продолжения лечения. После стабилизации состояния лечение БАБ должно быть возобновлено, начиная с меньших доз. В исследовании В-CONVINCE было доказано, что отмена БАБ в случаях обострения ХСН не приводит к улучшению прогноза [12].

Через 2–3 нед. применения БАБ при ХСН вследствие уменьшения ЧСС и увеличения длительности диастолы энергетический потенциал сердечной мышцы улучшается, и происходит постепенное повышение ФВ в среднем на 7% при лечении БАБ в течение 6 мес. При этом благодаря улучшению сократительной способности миокарда нередко повышается АД, и исчезает гипотония, препятствующая применению оптимальных доз иАПФ и БАБ.

Таким образом, отрицательный инотропный эффект БАБ при ХСН – умеренно выраженный и непродолжительный. При длительном применении БАБ происходит стабилизация гемодинамики, а после 3-го мес. терапии сердечный выброс увеличивается [13].

Проблема выбора БАБ при ХСН

Как было указано выше, все 4 БАБ (карведилол, небиволол, метопролола сукцинат и бисопролол) могут быть с почти одинаковой эффективностью использованы для лечения больных с ХСН. Однако в большинстве случаев пациенты с данной патологией имеют выраженную коморбидность, т. е. страдают значительным количеством других болезней, из которых чаще всего встречаются СД, бронхолегочные и цереброваскулярные заболевания. Это обстоятельство накладывает существенный отпечаток на выбор конкретного БАБ в той или иной клинической ситуации.

Как известно, карведилол представляет собой соединение в одной молекуле неселективного β-блокатора и α-блокатора. В связи с этим данный БАБ считается препаратом выбора у больных СД, с метаболическим синдромом, ожирением. Его негативное влияние на углеводный и липидный обмен является минимальным или вообще отсутствует, что обусловлено наличием в препарате α-блокатора. Однако карведилол следует принимать 2 р./сут, что снижает приверженность к приему лекарства. Кроме того, приведенная выше схема титрации карведилола при ХСН является наиболее сложной по сравнению с другими БАБ, разрешенными при данной патологии. Нельзя не отметить и тот факт, что карведилол из всех 4 БАБ, применяемых при ХСН, в наибольшей степени снижает эректильную функцию.

Другой БАБ с вазодилатирующими свойствами небиволол является самым высокоселективным β₁-адреноблокатором. Его использование в наибольшей степени показано у больных с сочетанием ХСН и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), что наблюдается приблизительно в 1/3 всех случаев [11], а также у больных с обструктивными заболеваниями артерий нижних конечностей. Другим позитивным моментом его применения является отсутствие влияния на эректильную функцию. В то же время небиволол показал в наибольшей степени свою эффективность у больных с ХСН с сохраненной ФВ левого желудочка, что также несколько ограничивает его применение при данной патологии.

Кардиоселективный β₁-адреноблокатор метопролола сукцинат (форма ЗОК) является самым липофильным из всех применяемых в настоящее время БАБ. Данное свойство обеспечивает его глубокое проникновение в ткани и наиболее полную блокаду адренорецепторов. Однако в клинических условиях данное «теоретическое» преимущество метопролола сукцината почти не проявляется. Кроме того, будучи высоколипофильным, метопролол проникает через гематоэнцефалический барьер и может вызывать нарушение сна, депрессию, усиление когнитивных нарушений, что особенно нежелательно у людей пожилого возраста. Бисопролол является амфифильным БАБ, т. е. наполовину гидрофильным и наполовину липофильным. Данное свойство бисопролола обеспечивает ему 50% выведение через почки и 50% – через желудочно-кишечный тракт. С учетом возможности развития у больных с ХСН нефроангиосклероза и «мускатной» печени данный БАБ является наиболее щадящим у данной категории пациентов. Кроме того, бисопролол в наименьшей степени проникает через гематоэнцефалический барьер и в связи с этим почти не оказывает возможного негативного воздействия на ЦНС. Все вышеперечисленные свойства бисопролола обеспечивают ему наиболее частое использование в повседневной клинической практике. Кроме того, наличие таблетированной формы Бидоп Кор (бисопролол 2,5 мг) является преимуществом в использовании, особенно в начале лечения.

Перевод больных с неразрешенных БАБ при ХСН на рекомендованные

Часть пациентов с ХСН в реальной практике уже может находиться на лечении нерекондованными БАБ (чаще всего атенололом или метопролола тартратом короткого действия). Перевод на рекомендованные БАБ следует осуществлять в соответствии с эквивалентными дозами БАБ, представленными в таблице 2.

Критерии эффективности применения БАБ при ХСН [13]:

1. Повышение АД при хронической блокаде β-рецепторов – наиболее важный показатель грамотного лечения и правильного выбора доз БАБ. Гипотензия – не

Таблица 2. Перевод больных с атенолола и метопролола тартрата на рекомендованные БАБ при ХСН [2]

Уже назначенные БАБ	Бисопролол/Небиволол, мг	Метопролола сукцинат, мг	Карведилол
Атенолол <25 мг/сут	1,25	12,5	3,125 мг 2 р./сут
Атенолол 25–75 мг/сут	2,5	25	6,25 мг 2 р./сут
Атенолол 75 мг/сут	5	50	12,5 мг 2 р./сут
Метопролола тартрат <25 мг/сут	1,25	12,5	–
Метопролола тартрат 25–75 мг/сут	2,5	25	6,25 мг 2 р./сут
Метопролола тартрат 75 мг/сут	5	50	12,5 мг 2 р./сут

противопоказание к применению БАБ у больных с ХСН. Медленно титруя дозу препарата, начиная со стартовой, важно не допустить коллапса в первые дни лечения, а затем при длительной терапии добиться постепенного увеличения сердечного выброса и повышения АД.

2. Динамика ЧСС является критерием достаточности БАБ. Не исходная ЧСС, а степень ее снижения при лечении БАБ (должна быть не менее 15% от исходной) должна служить ориентиром при подборе оптимальной дозы препарата.

Особенности применения БАБ при острой декомпенсации ХСН

Нередко в клинической практике декомпенсация ХСН происходит на фоне длительного приема БАБ, что чаще всего обусловлено присоединением какого-либо интеркуррентного заболевания, внесердечным воздействием либо недостаточным эффектом диуретической терапии. Так, по данным недавно опубликованного регистра ОРАКУЛ-РФ, посвященного синдрому острой декомпенсации сердечной недостаточности, БАБ принимали 73,1% пациентов [14]. В этих условиях полная отмена приема БАБ, связанная чаще всего с развитием гипотонии, является весьма нежелательной. Более рациональной тактикой представляется уменьшение на некоторое время дозы БАБ. Необходимо еще более строгий контроль за тем, какой из БАБ принимает больной, т. к. при данной патологии, как это неоднократно упоминалось выше, разрешены к применению только 4 БАБ. Кроме того, должен быть пересмотрен весь перечень препаратов, принимаемых больным. В частности, нередко в подобной ситуации больные принимают нитраты (по данным регистра ОРАКУЛ-РФ, в 29,9% случаев) или дигидропиридиновые антагонисты кальция, которые создают дополнительную гипотонию и тахикардию. Данные препараты не входят в базисную терапию ХСН и должны быть, по возможности, отменены.

При отсутствии условий для приема БАБ, по данным исследования SHIFT [3], где все врачи должны были предпринять попытку лечения БАБ, а около 10% из 6558 больных не смогли переносить лечение БАБ, следует прибегнуть к использованию блокатора if-каналов ивабрадина. Данный препарат снижает ЧСС без других гемодинамических эффектов. Результаты исследования SHIFT показали, что риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации в связи с обострением ХСН снижался на 29% при отсутствии серьезных побочных реакций. Однако использование ивабрадина возможно только при синусовом ритме и ЧСС более 70 уд./мин. При достижении компенсации ХСН и исчезновении гипотонии должна быть предпринята попытка восстановления лечения БАБ в изолированном виде или в комбинации с ивабрадином [15].

Противопоказания к назначению БАБ при ХСН:

1. Симптомная брадикардия <50 уд./мин.
2. Симптомная гипотония САД <85 мм рт. ст.
3. Бронхиальная астма и тяжелая степень ХОБЛ.
4. Тяжелый облитерирующий эндартериит и атеросклероз нижних конечностей.
5. Атриовентрикулярная блокада II и более степени.

Следует отметить, что каждое из перечисленных противопоказаний является относительным, а не абсолютным. Так, бессимптомная брадикардия и гипотония не входят в данный перечень. При бронхообструктивных заболеваниях и облитерирующих поражениях артерий нижних конечностей могут быть применены небиволол и бисопролол под контролем самочувствия, функции внешнего дыхания и объективных показателей сосудистого кровотока нижних конечностей. Атриовентрикулярные блокады любой степени при установке электрокардиостимулятора также не являются противопоказанием к назначению БАБ.

Заключение

Таким образом, в настоящее время БАБ наряду с иАПФ являются главными средствами лечения ХСН со сниженной систолической функцией сердца. По способности снижать риск заболеваемости и смертности декомпенсированных больных БАБ даже превосходят иАПФ [2]. Непростая тактика применения БАБ при ХСН должна быть в максимально полном объеме использована в реальной клинической практике.

Литература

1. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. 2012. № 4 (102), прил. 3.
2. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013. Т. 81. № 7. С. 379–472.
3. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study // Lancet. 2010. Vol. 376(9744). P. 875–885.
4. Гарднер Рой С., МакДонаг Тереза А., Уолкер Никола Л. Сердечная недостаточность. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 359 с.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 532 с.
6. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации. М.: Дело, 1993. 138 с.
7. MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure // Lancet. 1999. Vol. 353(9169). P. 2001–2007.
8. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. Carvedilol Heart Failure Study Group // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334(21). P. 1349–1355.
9. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // Lancet. 1999. Vol. 353(9146). P. 9–13.
10. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26(3). P. 215–255.
11. McAlister F.A., Wiebe N., Ezekowitz J.A. et al. Metaanalysis: beta-blockers dose, heart rate reduction and death patients with heart failure // Ann. Intern. Med. 2009. Vol. 150 (11). P. 784–794.
12. Jondeau G., Neuder Y., Eicher J. C. et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. Interruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode // Eur. Heart J. 2009. Vol. 30 (18). P. 2186–2192.
13. Мареев В.Ю. Изменение принципов и результатов лечения хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации // Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 199–268.
14. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации // Кардиология. 2015. Т. 55. № 5. С. 12–21.
15. Попатин Ю.М. Оценка антиангинальной эффективности ивабрадина у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью // Там же. С. 5–11.

Лечение отечного синдрома при хронической сердечной недостаточности

К.м.н. Ю.Е. Ефремова

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

Для цитирования. Ефремова Ю.Е. Лечение отечного синдрома при хронической сердечной недостаточности // РМЖ. 2015. № 27. С. 1622–1624.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, сердечная недостаточность определяется как следствие нарушений структуры и функции сердца, которые приводят к неспособности сердца доставлять кислород со скоростью, сопоставимой с метаболическими потребностями тканей, несмотря на нормальное давление наполнения [1]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это синдром, к которому приводят различные причины поражения миокарда. Основными причинами ХСН являются ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия (АГ), реже – кардиомиопатии, клапанные пороки сердца, болезни перикарда и др. Частота распространенности ХСН в возрастной группе 25–54 лет составляет 1%, в группе 65–74 лет – 4–5%, около 10% – у лиц старше 75 лет. По сравнению с периодом 20-летней давности имеются данные о 4-кратном увеличении госпитализаций по поводу ХСН. Частично это объясняется увеличением средней продолжительности жизни [2]. По результатам российского эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в России составляет в среднем 7,9%, в т. ч. клинически выраженная – 4,5%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70% у лиц старше 90 лет [3]. Наличие сердечной недостаточности повышает риск смерти в 4 раза.

Лечение пациентов с ХСН – сложная задача современной медицины, поскольку сердечная недостаточность является лишь синдромом, который может развиваться как осложнение многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Терапия больного с ХСН в первую очередь должна включать в себя лечение основного заболевания. Основная цель лечения ХСН – снижение смертности, а также [2]:

- уменьшение клинических симптомов ХСН;
- уменьшение частоты развития основных осложнений;
- поддержание или улучшение качества жизни больного;

- улучшение функции левого желудочка;
- увеличение переносимости физической нагрузки;
- уменьшение потребности в госпитализации;
- предотвращение побочных эффектов терапии.

Медикаментозное лечение ХСН включает в себя большое количество препаратов, самыми распространенными из которых являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ингибиторы АПФ); блокаторы рецепторов к ангиотензину II; диуретики; β-адреноблокаторы и антагонисты рецепторов минералокортикоидов (антагонисты альдостерона). Применение определенного препарата при лечении ХСН направлено на решение конкретных задач. Рассмотрим подробнее лечение отечного синдрома при ХСН с помощью диуретической терапии.

Периферические отеки при сердечной недостаточности являются следствием задержки жидкости, вызванной сниженным почечным кровотоком и нейрогормональными изменениями. Преимущественно они развиваются на нижних конечностях. При значительной задержке жидкости возможно наличие асцита и/или гидроторакса. Для лечения отечного синдрома применяются диуретики. Препараты этого класса показаны всем больным при клинических симптомах ХСН, связанных с избыточной задержкой натрия и воды в организме [4]. Диуретики применяются для симптоматического лечения ХСН. Они препятствуют задержке жидкости в организме, увеличивают экскрецию соли и воды, что приводит к уменьшению застойных явлений. На фоне их использования снижается общее периферическое сосудистое сопротивление, уменьшается пред- и постнагрузка, в связи чем уменьшается дилатация левого желудочка.

Существуют 5 классов мочегонных средств (табл. 1), которые действуют на различные части петли Генле.

При начальных стадиях ХСН возможно применение тиазидных диуретиков. При тяжелой ХСН возможна комбинация петлевых и тиазидных диуретиков, что приводит к усилению мочегонного эффекта. При выраженном отечном синдроме и/или декомпенсации ХСН целе-

Таблица 1. Классификация диуретиков [5]

Традиционное название группы	Основное место действия	Сила действия	Механизм действия	Химическая характеристика
Петлевые диуретики	Восходящая часть петли нефрона	Мощные	Ингибиторы транспорта натрия, калия, хлора	Сульфонамидные производные (за исключением этакриновой кислоты)
Тиазидные и им подобные	Дистальный каналец	Умеренной силы	Ингибиторы транспорта натрия и хлора	Сульфонамидные тиазидные и нетиазидные производные
Ингибиторы карбоангидразы	Проксимальный каналец	Слабые	Ингибиторы карбоангидразы	Сульфонамидные производные
Калийсберегающие диуретики	Конечная часть проксимального каналца и собирательные трубочки	Слабые	Блокаторы натриевых каналов эпителия почек	Несульфонамидные соединения разной структуры
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	То же	Слабые	Блокаторы минералокортикоидных рецепторов	Стероидные соединения

сообразно введению диуретиков парентерально. Петлевые диуретики фуросемид и торасемид являются наиболее часто используемыми диуретиками при ХСН.

Торасемид используется в клинической практике с 1980-х гг. При отеочном синдроме данный препарат назначается по 5 мг утром после еды; при необходимости дозу увеличивают до 20 мг 1 р./сут. По сравнению с фуросемидом торасемид характеризуется более высокой биодоступностью, которая не уменьшается при отеочном синдроме, меньше влияет на концентрацию в плазме калия, магния, действует дольше и обладает антиальдостероновыми свойствами (блокада рецепторов альдостерона на мембранах эпителиальных клеток почечных канальцев и снижение секреции альдостерона в надпочечниках). К плейотропным свойствам торасемида относят способность данного препарата ингибировать синтез и депозицию коллагена 1 типа в миокарде у пациентов с ХСН. Кроме того, в отличие от пациентов, получающих фуросемид, у пациентов в группе торасемида снижается концентрация в сыворотке крови С-терминального пропептида проколлагена 1 типа (маркера миокардиального фиброза) [6]. Торасемид снижает смертность, а также частоту и продолжительность госпитализаций по поводу ХСН. Кроме того, он приводит к повышению переносимости физической нагрузки, улучшает функциональный класс (ФК) ХСН (по NYHA) и качество жизни пациентов.

В исследовании TORIC среди 1377 пациентов с ХСН торасемид привел к достоверному снижению сердечно-сосудистой смертности в сравнении с фуросемидом [7]. В этом исследовании были проанализированы результаты 9-месячного сравнительного лечения торасемидом в суточной дозе 10 мг и фуросемидом 40 мг больных с ХСН. В группе больных, получавших терапию торасемидом, значительно чаще улучшился ФК недостаточности кровообращения и достоверно снизилась сердечно-сосудистая и общая смертность.

В последнее время на российском рынке

лекарственных средств появился торасемид замедленного высвобождения – **Бритомар®**. Препарат обеспечивает постепенное высвобождение активного вещества. Благодаря этому снижаются колебания концентрации препарата в крови по сравнению с обычной формой. Бритомар® – таблетка на основе гидрофильной матрицы из гуаровой камеди, которая является натуральным водорастворимым полимером, получаемым из семян растения семейства бобовых. В фармацевтической промышленности гуаровая камедь широко используется при создании лекарственных форм с пролонгированным высвобождением. В желудочно-кишечном тракте она образует подобие губки, которая обеспечивает замедленное высвобождение препарата. Лекарственное вещество вы-

Бритомар

ТОРАСЕМИД ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ¹
УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ПАЦИЕНТОВ С ОТЕЧНЫМ
СИНДРОМОМ²



Прием 1 раз в сутки*
Единственный торасемид
замедленного высвобождения

- **Высокая степень эффективности за счет снижения риска «эффекта рикошета»^{1,4}**
- **Надежный контроль АД в течение суток при однократном приеме⁵**
- **Высокая степень безопасности для почек^{1,4}**

Торговое название: Бритомар. **МНН или группировочное название:** Торасемид. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия 5 мг; 10 мг. **Показания:** отеочный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени и почек. Артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к торасемиду или к любому из компонентов препарата; у пациентов с аллергией на сульфонамиды может отмечаться перекрестная аллергия на торасемид; анурия; печеночная кома и прекома; рефрактерная гипокальциемия; рефрактерная гипонатриемия; дегидратация; резко выраженные нарушения оттока мочи любой этиологии; дигиталисная интоксикация; острый гломерулонефрит; синоатриальная и АВ блокада II-III степени; возраст до 18 лет; беременность; непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** головокружение, головная боль, сонливость; диарея; увеличение частоты мочеиспускания, полиурия, никтурия. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. **С осторожностью:** артериальная гипотензия; гиповолемия; нарушения оттока мочи; желудочковая аритмия в анамнезе; острый инфаркт миокарда; диарея; панкреатит; сахарный диабет; заболевания печени, осложнившиеся циррозом и асцитом, почечная недостаточность, тегаторенальный синдром, подагра, гиперурикемия; анемия; одновременное применение сердечных гликозидов, амногликозидов или цефалоспоринов, кортикостероидов или адренорегулирующих гормонов; гипонатриемия; гипонатриемия; период лактации. **Способ применения и дозы:** Таблетки для приема внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. Отеочный синдром при хронической сердечной недостаточности: начальная доза составляет 10-20 мг внутрь 1 раз в день. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта. Отеочный синдром при заболевании почек: начальная доза составляет 20 мг внутрь 1 раз в день. Отеочный синдром при заболевании печени: начальная доза составляет 5-10 мг внутрь 1 раз в день вместе с препаратами – антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта. Не рекомендуется разовая доза более 40 мг. Препарат назначают на длительный период или до момента исчезновения отеков. Артериальная гипертензия: начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день, при отсутствии адекватного снижения АД в течение 4-6 недель дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в день. Если эта доза не дает требуемого эффекта, в лечебную схему нужно добавить гипотензивный препарат другой группы. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

* Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Бритомар.

1. Арупонов Г. П., Оганезова Л. Г., Драгунов Д. О. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012; 13 (4): 222-227.
 2. Жиров И.В. И соавт. РМЖ Фармакотерапия 20014; 6: 436-9.
 3. Национальные рекомендации ОССН, РНО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность 2013; 14 № 7 (81).
 4. Арупонов Г. П., Драгунов Д. О., Соколова А.В. Клиническая нефрология 2013; 5:8-12.
 5. Roca-Cusachs A., Aracil-Villar J., Calvo-Go mez C. et al. Cardiovascular Therapeutics 2008; 26: 91-100.
 Препарат зарегистрирован МЗ РФ. Информация для специалистов здравоохранения. Рег. уд. № ЛП-000318. Август 2015 г.



ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.ru.

свобождается более длительно, благодаря этому диурез начинается примерно через 1 ч после приема препарата, достигая максимума через 3–6 ч, длится эффект от 8 до 10 ч. Замедленное высвобождение препарата позволяет добиться дополнительных клинических преимуществ в лечении отеочного синдрома при ХСН.

Торасемид при долгосрочном применении не вызывает изменений уровня калия крови, не оказывает заметного влияния на уровень кальция и магния, показатели гликемического и липидного профиля [8]. Препарат не взаимодействует с антикоагулянтами (варфарином), сердечными гликозидами или органическими нитратами, другими препаратами, наиболее часто применяемыми при лечении ХСН, такими как β -адреноблокаторы, иАПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II и антагонисты рецепторов минералокортикоидов.

Торасемид пролонгированного действия в сравнении с другими мочегонными препаратами изучался в ряде исследований. Так, в российском одноцентровом рандомизированном открытом исследовании изучалась сравнительная эффективность торасемида пролонгированного действия и фуросемида у пациентов с ХСН II–III ФК, отеочным синдромом и повышенным уровнем натрийуретических пептидов [9]. В исследование были включены 40 пациентов с ХСН ишемической этиологии с фракцией выброса левого желудочка менее 40%, разделенных методом рандомизации на 2 равные группы: 1-я получала торасемид пролонгированного действия (Бритомар®), 2-я – фуросемид. В обеих группах на фоне лечения наблюдали достоверное улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение качества жизни больных, снижение концентрации натрийуретических гормонов. В группе торасемида замедленного высвобождения были выявлены тенденция к более значимому улучшению качества жизни ($p=0,052$) и достоверно более значимое снижение уровня NT-промозгового натрийуретического пептида ($p<0,01$). Это может быть связано с тем, что пролонгированное высвобождение торасемида характеризуется медленным началом действия, не приводит к развитию императивных позывов к мочеиспусканию и отличается большей длительностью действия по сравнению с лекарственной формой стандартного высвобождения [9]. Также в этом исследовании изучались данные о влиянии схем диуретической терапии на электролитный профиль пациентов. Концентрацию калия и натрия определяли исходно, через 2, 4 и 12 нед. лечения. В группе торасемида замедленного высвобождения не было отмечено случаев изменений электролитного профиля по сравнению с нормальными значениями. В группе фуросемида у 3 (15%) пациентов наблюдалось уменьшение содержания калия ниже нормальных границ (3,5 ммоль/л), в 1 случае потребовалась коррекция дозы антагонистов альдостерона и внутривенной инфузии солей калия. Несомненно, снижение частоты гипокалиемии также оказывает свое влияние как на самочувствие пациентов, так и на частоту потенциальных осложнений терапии.

На фоне приема пролонгированного торасемида можно избежать феномена повышенной постдиуретической реабсорбции натрия. Отсутствие быстрого увеличения объема выделяемой мочи не вызывает резкого изменения объема циркулирующей крови, а значит, не потенцирует избыточный синтез А-II и норадреналина, которые приводят к снижению скорости клубочковой фильтрации и ухудшению почечной функции. Преимущества торасемида замедленного высвобождения в сравнении с торасемидом со стандартным высвобождением были показаны в ряде исследований.

В исследовании M.J. Barbanoj et al. проводилась сравнительная оценка биодоступности и биоэквивалентности и оценивались фармакокинетика и фармакодинамика торасемида замедленного и стандартного высвобождения [11]. Сравнивались 2 дозы пролонгированного торасемида с аналогичными дозировками торасемида. В исследовании приняли участие 20 здоровых волонтеров (2 группы, 10 человек в каждой). В результате торасемида замедленного высвобождения показал достоверно более длительное t_{max} в сравнении с таковым торасемида. Количество торасемида, выявленного в моче через 24 ч после введения, было выше в группе торасемида замедленного высвобождения при обеих дозировках. Объем мочи и экскреция электролитов с мочой были меньше в группе торасемида замедленного высвобождения в течение первого часа после приема, однако натрийурез в этой группе был достоверно больше. Таким образом, несмотря на то, что обе формы показали сходное системное распределение (AUC), у торасемида замедленного высвобождения был меньший уровень абсорбции (меньшее C_{max}) и удлиненный t_{max} .

В пилотном исследовании Г.П. Арутюнова и соавт. также проводилось сравнение торасемида замедленного высвобождения с торасемидом стандартного высвобождения [12]. В данное открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах были включены пациенты с ХСН I–II ФК (NYHA) и эссенциальной АГ II–III степени. Методом случайных чисел пациенты были распределены на 2 группы лечения – лечения Бритомаром и торасемидом стандартного высвобождения. Период лечения длился 40 дней. В результате было показано, что суммарный натрийурез в 1-е сут назначения Бритомара и торасемида стандартного высвобождения был больше во второй группе, однако важно, что в группе Бритомара наблюдался плавный натрийурез в течение суток без пиков, в отличие от стандартной формы торасемида, при назначении которого возникают пикообразное повышение натрийуреза на 3 ч и резкое его снижение уже на 6 ч с дальнейшим прогрессирующим снижением. Также было показано, что натрийурез вслед за однократным приемом петлевого диуретика длился лишь несколько часов, а через 5–6 ч экскреция натрия с мочой приближалась к уровню, сопоставимому с уровнем при применении плацебо, т. е. с 6 по 24 ч даже торасемид неэффективен, а кумулятивный его натрийурез сопоставим с таковым гидрохлортиазида именно за счет наличия антинатрийуретического периода. Было продемонстрировано благоприятное влияние Бритомара на показатели центральной гемодинамики, что авторы связывают с отсутствием рикошетной ретенции натрия при применении данного диуретика, а значит, повышения жесткости сосудистой стенки.

Таким образом, торасемид с замедленным высвобождением вследствие своих фармакодинамики и фармакокинетики является препаратом высокой степени эффективности в лечении отеочного синдрома при ХСН и позволяет улучшить качество жизни больных и переносимость терапии.

Литература

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // *European Heart Journal*. 2012. Vol. 33. P. 1787–1847.
2. Руководство по кардиологии в 4 тт. / под ред. акад. Е.И. Чазова. Т. 4: Заболевания сердечно-сосудистой системы (III). М.: Практика, 2014. 976 с.

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

Гепатопротекторные и метаболические свойства таурина при его использовании у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа

Профессор **М.Е. Стаценко**, профессор **С.В. Туркина**,
к.м.н. **Н.Н. Шилина**, **А.А. Винникова**, **А.М. Бондарев**

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Винникова А.А., Бондарев А.М. Гепатопротекторные и метаболические свойства таурина при его использовании у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа // РМЖ. 2015. № 27. С. 1625–1629.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), по данным мировых эпидемиологических исследований, является одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений всех заболеваний сердечно-сосудистой системы и представляется значимой медико-социальной и экономической проблемой современного общества во всех странах мира [1]. Значительно ухудшает прогноз жизни для больных с ХСН наличие инфаркта миокарда (ИМ) или сахарного диабета (СД), число лиц с этими заболеваниями неуклонно растет во всех странах. Развитие и прогрессирование как ХСН, так и СД 2-го типа ассоциировано с поражением органов-мишеней, таких как сердце, почки, печень, магистральные артерии. Поражение печени при ХСН у пациентов с СД 2-го типа развивается в достаточно большом числе случаев, а показатели ремоделирования сердца и структурно-функциональные изменения печени при этом тесно взаимосвязаны и взаимообусловлены, тяжелое поражение печени ассоциируется с плохим прогнозом при ХСН [2].

Говоря о гепатокардиальных взаимоотношениях, следует отметить, что сочетание ХСН и СД 2-го типа приводит к более раннему и тяжелому повреждению печени у этой категории пациентов. При этом можно говорить о 3 аспектах этих взаимосвязей: во-первых, о повреждении печени на фоне имеющей место ХСН, во-вторых, о кардиальных осложнениях при заболевании печени *per se*, в-третьих, о взаимоотягощающем поражении сердца и печени при сочетанной патологии.

Повреждение печени при ХСН носит двоякий характер. С одной стороны, оно обусловлено нарушениями портальной гемодинамики, снижением линейной скорости кровотока по портальным венам, значительным расширением нижней полой и печеночных вен, увеличением застоя в воротной вене, повышением механического давления в печеночных синусоидах и желчных канальцах (при этом повышается уровень сывороточного билирубина в сыворотке крови даже при самых умеренных уровнях сердечной недостаточности) («застойная гепатопатия»). С другой стороны, формируется ишемическое повреждение печени, опосредованное снижением сердечного выброса, обеднением перфузии органа («ишемическая гепатопатия») [3, 4]. Ишемическое повреждение печени ассоциировано с формированием острых «печеночных некрозов» (манifestирующих по-

вышением уровня ферментов цитолиза – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)), активацией купферовских клеток, продуцирующих выработку провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, оказывающих прямое цитотоксическое действие на гепатоциты [5].

Интересным является тот факт, что изменения биохимических маркеров повреждения печени ассоции-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных ХСН и СД 2-го типа, включенных в исследование

Параметры	1-я группа (базисная терапия ХСН и СД)	2-я группа (базисная терапия ХСН и СД + таурин)
Число больных, человек	30	30
Возраст, лет	54,3±2,2	55,1±2,8
Мужчины, чел. (%)	16 (53,3)	13 (43,3)
Женщины, чел. (%)	14 (46,7)	17 (56,7)
ИМ с з.О/без з.О, человек (%)	23 (76,7) / 7 (23,3)	20 (66,7) / 10 (33,3)
ИМТ >25 кг/м ² , человек (%)	13 (43,3%)	16 (53,3%)
Ожирение I степени, человек (%)	9 (30%)	13 (43,3%)
Курение, человек (%)	2 (6,7%)	6 (20%)
Пациенты с АГ / без АГ в анамнезе (%)	28 (93,3) / 2 (6,7)	29 (96,7) / 1 (3,3)
Анамнез СД, годы	4,5±2,2	5,6±3,1
ФК ХСН, балл	2,1±0,7	2,2±0,7
Nt-proBNP, пг/мл	2160,28±430,6	1940,29±340,2
Эналаприл, мг/сут	19,6±1,7	21,3±1,2
Бисопролол, мг/сут	5,1±1,1	5,6±1,3
Аторвастатин, мг/сут	20	20
Спиронолактон, мг/сут	34,1±5,8	32,2±6,4
Торасемид, мг/сут	5,77±1,5	5,85±1,27
Ацетилсалициловая кислота, мг/сут	125	125
Клопидогрел, мг/сут	75	75

Примечание: ИМ с з. О – инфаркт миокарда с зубцами Q, ИМ без з. О – инфаркт миокарда без зубцов Q

руются с тяжестью течения и смертностью от ХСН. По данным исследования CHARM (2009), повышенный уровень билирубина был наиболее важным предиктором госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и кардиоваскулярной смертности [6]. Аналогичным предиктором независимо от возраста, индекса массы тела (ИМТ), функционального класса (ФК) ХСН и уровня натрийуретического пептида (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) служит уровень сывороточной γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) [7].

Кроме того, «застойная» и «ишемическая» гепатопатия сопровождаются нарушением метаболизма лекарственных препаратов в гепатоците [8], что привело FDA к созданию рекомендаций по использованию лекарственных препаратов у пациентов с ХСН и нарушенными функциями печени [9].

В основе формирования поражения печени при СД 2-го типа – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (стеатоз, стеатогепатит, фиброз) лежат иные патогенетические механизмы и прежде всего метаболические расстройства. Присутствие НАЖБП ассоциировано с высоким риском прогрессирования и смерти от всех сердечно-сосудистых причин, а также значимо ухудшает течение и прогноз ХСН [10, 11]. Уже на стадии стеатоза отмечается высокий риск формирования диастолической и систолической дисфункции, многократно повышающийся на стадии стеатогепатита [12]. Так, в работе O.M. Silvestre et al. (2013) [13] продемонстрировано, что тяжесть структурно-функциональных нарушений со стороны сердца (размер левого предсердия, конечно-диастолический объем, давление в легочной артерии) коррелирует с тяжестью поражения печени по шкале MELD. Интересны результаты исследования, показавшего, что у пациентов с НАЖБП, при прочих равных условиях, значимо выше степень гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [14], а активность ГГТП является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений [15]. Поэтому поиск препаратов, действие которых будет направлено на предупреждение поражения органов-мишеней у больных с ХСН и СД 2-го типа, является одним из приоритетных направлений улучшения лечения.

На сегодняшний день выполнено достаточно много экспериментальных и клинических исследований, показывающих перспективность применения таурина в терапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией и СД 2-го типа [16–19]. Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) – свободная аминокислота, содержащаяся в миллимолярных концентрациях во всех тканях млекопи-

тающих. Таурин обладает различными биологическими эффектами, направленными на поддержание физиологического гомеостаза, включая антиоксидацию, модуляцию ионного транспорта, осморегуляцию, регуляцию нейротрансмиттеров и конъюгацию желчных кислот.

Большой интерес представляют экспериментальные данные, свидетельствующие о гепатопротекторных свойствах таурина в лечении НАЖБП. Результаты экспериментального исследования Gentile et al. (2011) свидетельствуют о возможности таурина снижать выраженность стресса эндоплазматического ретикулума, окислительного стресса, подавлять активность каспазы-3 и апоптоз гепатоцитов, проявления хронического системного воспаления в гепатоцитах. Кроме того, таурин подавлял аккумуляцию триглицеридов в гепатоцитах, что позволяет рассматривать его как перспективный препарат для профилактики и лечения НАЖБП [20]. На модели неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) на крысах было показано, что при диете, обогащенной жирами, таурин существенно уменьшает вес печени, активность трансаминаз в сыворотке, уровень триглицеридов и глюкозы, окислительный стресс, количество экспрессируемой mRNA фактора некроза опухоли- α , трансформирующего ростового фактора и проколлагена 1; значительно увеличивает экспрессию адипонектина по сравнению с таковыми у опытной группы животных.

Продемонстрирована клиническая эффективность таурина при лечении НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа. В двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном исследовании, проведенном O.H. Овсянниковой и Л.А. Звенигородской (2012) [21], показано, что в группе пациентов, у которых применялась комбинированная с таурином терапия (препарат Дибикор назначался в дозе 0,5 г 2 р./сут за 20 мин до еды в течение 3 мес.) отмечался достоверно более выраженный гиполлипидемический эффект (снижение уровня общего холестерина), чем у больных, получавших плацебо. Проведенная терапия способствовала снижению уровней ферментов цитолиза, маркеров воспаления у больных с НАЖБП. По данным Н.В. Лосева и Е.Е. Моисеенко (2010), таурин продемонстрировал гепатопротекторное и дополнительное липидоснижающее действие у пациентов с НАСГ, ассоциированным с ожирением и СД, в виде положительного влияния на динамику печеночных проб и атерогенных фракций липидов при приеме статинов [22].

Целью нашего исследования было изучение влияния таурина в составе базисной терапии ХСН и СД 2-го типа на тяжесть сердечной недостаточности, функцио-

Таблица 2. Динамика показателей функционального состояния печени у больных ХСН и СД 2-го типа

Показатель	1-я группа (базисная терапия)		Δ , %	2-я группа (базисная терапия + таурин)		Δ , %	p'
	Исходно	16 нед.		Исходно	16 нед.		
Билирубин общий, мкмоль/л	13,6 \pm 5,4	15,4 \pm 4,9	13,7	13,8 \pm 4,21	12,7 \pm 4,37	-8,05#	НД
Активность ГГТП, ед./л	28,6 \pm 11,4	26,8 \pm 9,12	-6,9	33,8 \pm 18,4	19,7 \pm 8,1*#	-41,9	p<0,05
Активность ЩФ, ед./л	2,9 \pm 0,7	2,89 \pm 0,63	-0,34	2,2 \pm 0,8	1,7 \pm 0,36*#	-22,27	p<0,05
АЛТ, ед./л	27,5 \pm 11,54	26,4 \pm 18,9	-4,1	31,1 \pm 5,3	18,92 \pm 8,3*#	-39,06#	p<0,05
АСТ, ед./л	20,9 \pm 8,4	20,45 \pm 6,3	-0,98	29,7 \pm 11,9	21,67 \pm 4,94*#	-26,93	p<0,05
Тимоловая проба, ед.	1,72 \pm 0,35	1,91 \pm 0,5	11,04	1,7 \pm 0,98	1,79 \pm 0,54	3,47	НД
Общий белок, г/л	66,9 \pm 4,54	65,3 \pm 5,12	-2,39	70,6 \pm 6,94	70,86 \pm 7,8	0,35	НД
Альбумин, г/л	44,8 \pm 5,96	45,13 \pm 4,88	0,67	43,3 \pm 7,7	45,16 \pm 8,06	4,25	НД
ПТИ, %	83,13 \pm 10,88	82,26 \pm 9,92	-1,04	84,0 \pm 9,31	90,3 \pm 4,3*#	7,54	НД

Примечание. * – достоверность различий между исходными и конечными результатами внутри группы при p<0,05; # – достоверность различий между группами при p<0,05; p' – достоверность различий между процентными долями показателей 1-й и 2-й групп; НД – не достоверно

нальное состояние печени, инсулинорезистентность (ИР), углеводный и липидный обмен.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 60 больных СД 2-го типа обоего пола, которые перенесли ИМ от 1 до 12 мес., с ХСН II–III ФК по классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОСН) (2002). Критериями исключения из исследования были: ХСН IV ФК, неконтролируемая злокачественная артериальная гипертензия (АГ), прогрессирующая стенокардия, состояние после аортокоронарного шунтирования и стентирования, гемодинамически значимые пороки сердца и нарушения ритма, СД 1-го типа, ожирение III степени, тяжелые заболевания эндокринной системы, помимо СД, терапия инсулином, клинически выраженная печеночная и почечная недостаточность, зависимость от алкоголя (прием алкоголя более 30 г/сут), любые другие заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования. Протокол исследования одобрен региональным этическим комитетом. Терапия ХСН проводилась в соответствии с национальными рекомендациями ОСН, Российского кардиологического общества (РКО) и Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр) [1]. Медикаментозное лечение СД 2-го типа соответствовало алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД [23]. Пациенты были распределены методом простой рандомизации в 2 группы по 30 человек: 1-ю (контрольную) группу составили пациенты, получающие базисную терапию по поводу сердечной недостаточности и базисную сахароснижающую терапию (метформин и/или глибенкламид); 2-ю группу – пациенты, принимающие дополнительно к основному лечению ХСН и СД таурин (Дибикор, «ПИК-Фарма», Россия) в дозе 500 мг 2 р./сут). Средние дозы базисных препаратов, применяемых для лечения ХСН и СД 2-го типа, статистически достоверно не различались между группами. Обе группы не имели достоверных различий по возрасту, половому составу, тяжести СД, перенесенному ИМ и тяжести ХСН (табл. 1).

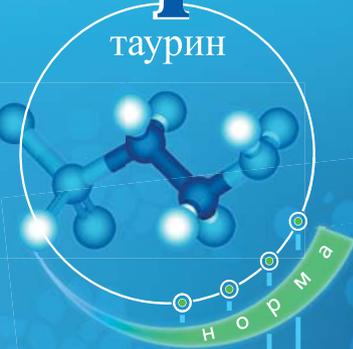
Для решения поставленных задач проводили клиническое обследование пациентов с определением ФК ХСН по тесту 6-минутной ходьбы (ТШХ). Для оценки выраженности проявлений ХСН определяли уровень Nt-proBNP методом иммуноферментного анализа (ИФА) на биохимическом анализаторе Liasys (AMS, Италия).

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование для изучения структурно-функционального состояния миокарда и центральной гемодинамики выполнено на аппарате Siemens Sonoline G50 (Германия). Рассчитаны основные структурные и функциональные параметры сердца в соответствии с рекомендациями по количественной оценке структуры и функций камер сердца. ФВ определялась по Симпсону.

Состояние углеводного обмена изучали по уровню глюкозы крови натощак (исследовали с помощью наборов фирмы Lachema (Чехия) унифицированным колориметрическим глюкозооксидазным методом), базальный инсулин определяли методом ИФА на иммуноферментном анализаторе «Униплан» («Пикон», Россия), HbA1c – методом боратного аффинного анализа на анализаторе Nycocard Reader II (Axis-Shield PoC AS, Норвегия). Рассчитывали индекс HOMA-IR (ИР, Homeostasis Model of Assessment/Insulin Resistance). Для оценки состояния липидного обмена крови на биохимическом анализаторе Liasys определяли уровни общего ХС, ТГ, ЛПНП,

Дибикор®

регулятор
здоровья



- улучшает углеводный и липидный обмены
- улучшает функцию миокарда
- улучшает обменные процессы в печени
- снижает выраженность факторов риска ССЗ

Таурин включен в Национальные рекомендации ВНОК «Кардиоваскулярная профилактика»

12.3 Гиполипидемическая терапия у пациентов с СД



Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

www.dibikor.ru



ПИК-ФАРМА

www.pikfarma.ru

ЛПВП, индекс атерогенности. Для исследования функционального состояния печени изучали активность АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) и ГГТП, уровни общего белка, альбумина, общего билирубина, показатель тимоловой пробы и протромбиновый индекс (ПТИ) в сыворотке крови по общепринятым методикам на биохимическом анализаторе Liasys-2 (AMS, Италия). Для оценки выраженности процессов фиброобразования в печени определяли в крови содержание коллагена IV типа при помощи иммуноферментного анализа (R&D Systems, США, Канада).

Статистическая обработка результатов была проведена с использованием функций Microsoft Excel, 2010 и пакета статистических программ Statistica 6.0. Были применены методы параметрической и непараметрической статистики. Вычислены средние значения исследуемых величин (M) и ошибка средней величины (m) для каждого показателя. Достоверность различий между данными, полученными в исследуемых группах, оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимым считали отклонение при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

В конце 16 нед. терапии по результатам ТШХ толерантность к физическим нагрузкам у пациентов достоверно увеличилась в обеих группах: на 38,5% в основной и на 24,8% в контрольной, в то время как ФК тяжести ХСН снизился на 18,2 и 16,1% соответственно. Достоверного различия между группами не выявлено. В конце исследования во 2-й группе пациентов, принимавших дибикор 1,0 г/сут, выявлено достоверное снижение уровня Nt-proBNP, отражающего степень тяжести сердечной недостаточности у обследованных больных, – на 28,9 vs 13,7% в группе сравнения. Различие между группами по данному показателю – на уровне статистической тенденции ($p = 0,07$).

По данным ЭхоКГ позитивные изменения наблюдались и в структурно-функциональных параметрах сердца на фоне приема таурина [16]. Статистически значимым оказалось увеличение ФВ ЛЖ у больных, которым дополнительно назначали таурин, – на 15 vs 2,4% в группе сравнения по завершении исследования (различие между группами при $p = 0,03$).

Включение таурина в базисную терапию ХСН и СД 2-го типа оказало позитивное влияние на выраженность диастолической дисфункции (ДД). Частота выявления ДД II стадии у больных ХСН и СД 2-го типа в основной группе снизилась на 28,6 vs 25% в группе контроля ($p > 0,05$). Число пациентов с нормальной диастолической функцией увеличилось на 10% в 1-й и на 6,7% во

2-й группе. ДД III стадии, выявленная при первичном обследовании, не встретилась в обеих группах по окончании 16-недельной терапии. По-видимому, положительное влияние таурина на течение ХСН обусловлено доказанными антиоксидантными [24] и противовоспалительными свойствами данной аминокислоты [25], способностью нивелировать эффекты ангиотензина II, соответственно, снижая скорость прогрессирования ремоделирования ЛЖ [25].

В ходе исследования отмечено, что под влиянием включения в состав комбинированной терапии Дибикура у пациентов с ХСН и СД 2-го типа наблюдалась благоприятная динамика показателей, отражающих функциональное состояние печени. Исходно повышение активности АСТ и АЛТ выше нормальных значений (но не более 3-кратного превышения верхней границы нормы) отмечалось в 20% случаев во 2-й группе и в 23,3% – в 1-й группе. Через 16 нед. приема таурина в составе комбинированной терапии СД 2-го типа и ХСН ни у одного пациента во 2-й группе не регистрировалась гиперферментемия, тогда как в 1-й группе в 10% случаев сохранилось повышение уровня активности АСТ. Различие между группами было статистически значимо. Кроме того, отмечено достоверное снижение активности АСТ и АЛТ во 2-й группе пациентов, дополнительно принимающих таурин ($\Delta, \% = -39,06$ и $\Delta, \% = -26,93$ соответственно против $\Delta, \% = -4,1$ и $\Delta, \% = -0,98$ в 1-й группе). Выявлено снижение активности как ЩФ, так и ГГТП у пациентов, получающих комбинированную терапию с включением таурина. Активность ЩФ снизилась на 22,7% во 2-й группе против 0,34% в 1-й группе ($p < 0,05$), а ГГТП – на 41,86% против 6,94% во 2-й и 1-й группах соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, в группе пациентов, получающих таурин в составе комбинированной терапии ХСН и СД 2-го типа, статистически значимо уменьшился процент больных с гиперферментемией ГГТП (с 26,7 до 0%), тогда как в 1-й контрольной группе повышение уровня ГГТП выше 54 ед./л у мужчин и более 35 ед./л у женщин сохранилось у 20% пациентов. Обращает на себя внимание достоверное увеличение ПТИ во 2-й группе ($\Delta, \% = 7,54$ vs $\Delta, \% = -1,04$ во 2-й и 1-й группах соответственно, $p < 0,05$). Отмеченное в ходе исследования положительное влияние таурина на функциональные показатели, характеризующие синдром цитолиза и холестаза, по-видимому, связаны с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Одновременно на фоне приема таурина у пациентов 2-й группы в сыворотке крови отмечено достоверное уменьшение коллагена IV типа с $27,8 \pm 2,9$ до $19,7 \pm 2,4$ нг/мл ($\Delta, \% = 41,1$), что свидетельствует об

Таблица 3. Динамика показателей углеводного и липидного обмена у больных ХСН и СД 2-го типа

показатель	1-я группа (базисная терапия)		$\Delta, \%$	2-я группа (базисная терапия + таурин)		$\Delta, \%$	p'
	Исходно	16 нед.		Исходно	16 нед.		
Глюкоза натощак, ммоль/л	8,7 \pm 0,3	8,4 \pm 0,3	-3,4	9,25 \pm 1,2	7,34 \pm 0,9*	-20,6	<0,01
HbA1c, %	9,6 \pm 1,2	8,7 \pm 1,4	-9,4	10,1 \pm 1,8	8,20 \pm 1,0*	-18,8	НД
Индекс НО-МА, у. е.	5,05 \pm 1,1	4,92 \pm 0,8	-2,6	5,62 \pm 0,8	4,96 \pm 0,6*	-11,7	НД
ОХС, ммоль/л	5,70 \pm 1,0	5,5 \pm 0,8	-3,5	5,87 \pm 0,9	5,63 \pm 0,6	-4,1	НД
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,33 \pm 0,6	3,71 \pm 0,4*	-14,3	4,26 \pm 0,7	3,52 \pm 0,4*	-17,4	НД
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,12 \pm 0,3	0,96 \pm 0,3	-14,3	0,98 \pm 0,3	1,11 \pm 0,3	13,3	НД
ТГ, ммоль/л	2,96 \pm 0,5	2,87 \pm 0,6	-3,0	3,20 \pm 0,4	2,68 \pm 0,4*	-16,3	<0,05
ИА, у. е.	3,18 \pm 0,9	2,98 \pm 0,7	-6,3	3,65 \pm 0,8	3,21 \pm 0,6*	-12,1	НД

Примечание. * – достоверность различий между исходными и конечными результатами внутри группы при $p < 0,05$; p' – достоверность различий между процентными долями показателей 1-й и 2-й групп; НД – не достоверно

уменьшении прогрессирования фиброгенеза в печени. В 1-й контрольной группе уровень коллагена IV типа снижался незначительно с $26,1 \pm 2,4$ до $24,3 \pm 2,8$ (Δ , % = 7,4). Различия между группами по конечному результату были достоверны.

У больных 2-й группы на фоне включения в комбинированную терапию таурина выявлено статистически значимое улучшение показателей углеводного обмена (табл. 3): снижение уровня глюкозы крови натощак (Δ , % = -20,6%) и HbA1c (Δ , % = -18,8%), а достоверное снижение индекса НОМА говорит о клинически значимом уменьшении ИР (Δ , % = -11,7%).

При изучении липидного обмена обнаружено статистически значимое снижение уровня ХС ЛПНП (Δ , % = 17%) и ТГ (Δ , % = 16%) в группе пациентов, принимавших таурин в дополнение к базисной терапии ХСН и СД 2-го типа. Благоприятное влияние таурина на функциональное состояние печени и уровень ТГ и ХС ЛПНП является патогенетически значимым, т. к. нарушение функционального состояния печени – один из наиболее важных факторов развития дислипотеинемии, поскольку изменения липидного метаболизма начинаются на уровне гепатоцита, с другой стороны – печень является органом-мишенью при атерогенной дислипидемии.

В исследованиях, проведенных ранее, у пациентов с СД 2-го типа также показано благоприятное влияние таурина на углеводный и липидный обмен [21, 22]. Гипогликемический и липидоснижающий эффекты таурина объясняются снижением выраженности ИР, которая лежит в основе развития СД 2-го типа.

При проведении корреляционного анализа установлены достоверные связи между уровнем коллагена IV типа в крови и значениями индекса НОМА ($r=0,37$, $p<0,05$), а также между уровнем коллагена IV типа и стадией диастолической дисфункции ($r=0,32$, $p<0,05$).

Выводы

1. Включение Дибикора в состав базисной терапии ХСН и СД 2-го типа достоверно увеличивает толерантность к физическим нагрузкам и уменьшает ФК ХСН, способствует снижению уровня Nt-proBNP и значимо увеличивает ФВ ЛЖ, оказывает позитивное влияние на выраженность диастолической дисфункции.

2. Дибикор у больных с ХСН и СД 2-го типа значимо улучшает нарушенную функцию печени; обладает антифибротическим эффектом, достоверно уменьшая содержание коллагена IV типа в крови.

3. 16-недельная терапия Дибикором пациентов с ХСН и СД 2-го типа оказывает благоприятное действие на углеводный и липидный обмен: достоверно снижаются уровень глюкозы натощак, HbA1c, ИР, а также уровни ЛПНП и ТГ в крови.

Литература

1. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й ревизор) // Сердечная недостаточность. 2013. Т. 14. № 7 (81). С. 1–94.

2. Yasser M. F., Reem Y. Hepato-cardiac disorders // *World J Hepatol.* 2014. Vol. 6 (1). P. 41–54.
3. Giallourakis C.C., Rosenberg P.M., Friedman L.S. The liver in heart failure // *Clin Liver Dis.* 2002. Vol. 6. P. 947–967.
4. Samsky M.D., Patel C.B., DeWald T.A. et al. Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications // *J Am Coll Cardiol.* 2013. Vol. 61. P. 2397–2405.
5. Vollmar B., Menger M.D. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair // *Physiol Rev.* 2009. Vol. 89. P. 1269.
6. Allen L.A., Felker G.M., Pocock S. et al. for the CHARM Investigators. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program // *European Journal of Heart Failure.* 2009. Vol. 11. P. 170–177.
7. Poelzl G., Eberl C., Achraimer H. et al. Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure // *Circ Heart Fail.* 2009. Vol. 2. P. 294–302.
8. Verbeeck R.K. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction // *Eur J Clin Pharmacol.* 2008. Vol. 64. P. 1147–1161.
9. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. Food and Drug Administration Web site, updated May 2003. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm072123.pdf>. Accessed January 11, 2013.
10. Armstrong M.J., Adams L.A., Canbay A., Syn W.K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* 2014. Vol. 59. P. 1174–1197.
11. Soderberg C., Stal P., Askling J. et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up // *Hepatology.* 2010. Vol. 51. P. 595–602.
12. Pacifico L., Di Martino M., De Merulis A. et al. Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* 2013. Epub ahead of print [PMID: 23843206 DOI: 10.1002/hep.26610].
13. Silvestre O.M. et al. Impact of the severity of end-stage liver disease on cardiac structure and function // *Ann Hepatol.* 2013. Vol. 12. N 1. P. 85–91.
14. Fallo F. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009. Vol. 19. N 9. P. 646–653.
15. Mason J.E., Starke R.D., Van Kirk J.E. Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker // *Prev Cardiol.* 2010. Vol. 13. N 1. P. 36–41.
16. Стаценко М.Е., Винникова А.А., Ронская А.М., Шилина Н.Н. Таурин в терапии хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа: влияние на микроциркуляцию и эластические свойства магистральных сосудов // *Сердечная недостаточность.* 2013. Т. 14. № 6 (80). С. 347–53.
17. El Idrissi A., Okeke E., Yan X. et al. Taurine regulation of blood pressure and vasoactivity // *Adv Exp Med Biol.* 2013. Vol. 775. P. 407–425.
18. Покровская Е.М., Волов Н.А., Васильева И.С. Новые возможности лечения пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза // *Медицинский совет.* 2012. № 12. С. 18–23.
19. Walczewska M., Marcinkiewicz J. Taurine chloramine and its potential therapeutical application // *PrzegLek.* 2011. Vol. 68 (6). P. 334–338.
20. Gentile C.L., Nivala A.M. et al. Experimental evidence for therapeutic potential of taurine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011. Vol. 301 (6). P. 1710–1722.
21. Овсянникова О.Н., Звенигородская Л.А. Целесообразность применения таурина в лечении неалкогольной жировой болезни печени // *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология.* 2012. № 2. С. 34–39.
22. Лосева Н.В., Моисеенко Е.Е. Опыт применения препарата Дибикор в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени // *Фарматека.* 2010. № 13. С. 63–67.
23. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2013.
24. Schaffer S.W., Azuma J., Mozaffari M. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes // *Can J Physiol Pharmacol.* 2009. Vol. 87 (2). P. 91–99.
25. Schaffer S.W., Lombardini J.B., Azuma J. Interaction between the actions of taurine and angiotensin II // *Amino Acids.* 2000. Vol. 18 (4). P. 305–318.

Артериальная гипертензия при коморбидной патологии: вопросы терапии

К.м.н. А.А. Трошина, профессор Н.Г. Потешкина

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» ДЗ г. Москвы

Для цитирования. Трошина А.А., Потешкина Н.Г. Артериальная гипертензия при коморбидной патологии: вопросы терапии // РМЖ. 2015. № 27. С. 1630–1632.

На рубеже XX и XXI в. современный мир столкнулся с новой проблемой здравоохранения, имеющей не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость, – пандемией хронических болезней. Артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП) – это только начало списка заболеваний, приводящих к снижению качества социальной жизни пациента, а в дальнейшем – к утрате трудоспособности. Проблема хронических заболеваний имеет масштабный характер. Число пациентов, у которых диагностируются хронические болезни, растет экспоненциально, особо остро данный вопрос встает в странах с низким и средним уровнем дохода на душу населения [1–3].

АГ – это доказанный фактор риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, ИБС, сердечная недостаточность), цереброваскулярных (инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных заболеваний (ХБП) [1, 4–6].

На сегодняшний день под термином «артериальная гипертензия» подразумевают стойкое повышение систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. у лиц, которые не принимали гипотензивную терапию [4–6]. Термин «гипертоническая болезнь», предложенный Г.Ф. Лангом в 1948 г., соответствует термину «артериальная гипертензия», используемому за рубежом [4, 5].

Приводим клинический пример.

Пациентка, 60 лет, обратилась на амбулаторный прием в связи со стойкой АГ без достижения целевых цифр АД. Из анамнеза известно, что она длительное время страдает гипертонической болезнью с максимальными цифрами АД до 200/100 мм рт. ст. Симптоматически принимает клонидин, постоянной гипотензивной терапии нет. В поликлинике у терапевта/кардиолога не наблюдается. В течение 7 лет страдает СД 2-го типа. Принимает метформин без контроля гликемии амбулаторно. При объективном осмотре: повышенного питания. Клинических данных, свидетельствующих о наличии сердечной недостаточности, нет. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 18/мин. Клинику ИБС не описывает. Область сердца без изменений. Перкуторно границы сердца расширены влево. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, акцент 2-го тона на аорте, шумы не выслушиваются. АД 180/100 мм рт. ст., ЧСС 90 уд./мин. На ЭКГ – ритм синусовый. ЭОС горизонтальная. Вольтажные критерии гипертрофии миокарда левого желудочка. Какие методы обследования надо назначить пациентке? Какие стратегические задачи стоят при ведении данной больной?

Обязательным компонентом тактики ведения и лечения пациентов с АГ является стратификация по риску развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Пересмотр международных и российских рекомендаций по АГ в 2007–2013 г. привел к существенному повышению значимости оценки нарушения углеводного обмена и функции почек для стратификации риска развития ССО.

Проблема прогрессирования СД и снижения функции почек при АГ исследуется длительное время. На ранних этапах изучения проблемы поражения почек доминировало представление о нем как позднем и редком осложнении АГ, т. к. внимание было сосредоточено на гипертоническом нефросклерозе. К настоящему времени создана достаточная база данных того, что поражение почек часто встречается при АГ и развивается одновременно с поражением других органов-мишеней. Подобная эволюция взглядов связана со смещением акцента на диагностику ранних нарушений функционального состояния почек, т. к. стала очевидной их связь с ухудшением исходов [1, 2, 7, 8]. СД и АГ – это две патологии, взаимодополняющие друг друга в прогрессивном поражении органов-мишеней. Термин ХБП особенно актуален для больных СД, учитывая важность и необходимость унификации подходов к диагностике, лечению и профилактике почечной патологии [1–3, 7, 8].

В данном клиническом случае применялся стандартный алгоритм обследования с целью оценки сердечно-сосудистого риска (ССР): физикальный осмотр, сбор анамнеза, общий анализ крови, общий анализ мочи с оценкой микроальбуминурии, биохимический анализ крови, расчет скорости клубочковой фильтрации, Эхо-КГ, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, УЗИ почек, контроль АД амбулаторно с ведением дневника, консультация эндокринолога. По результатам обследования был поставлен диагноз:

Гипертоническая болезнь 3-й степени (на медикаментозной терапии) II стадии, риск ССО 4. Метаболический синдром (ожирение, АГ, дислипидемия IIb типа, СД 2-го типа). Гипертрофия ЛЖ. ХБП С3аА1.

СД 2-го типа, средней степени тяжести, субкомпенсация. Диабетическая микроангиопатия, полинейропатия, нефропатия.

Наличие СД и поражения почек усугубляет течение АГ, формируя таким образом замкнутый патологический круг.

Вопрос терапии у такого коморбидного пациента сложен. Основной задачей лечения больных с АГ является максимальное снижение риска развития осложнений АГ. С этой целью пациентам рекомендуются снижение АД до целевых уровней и коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение и др.). Следует также назначить терапию, которая будет предупреждать, замедлять темп прогрессирования и/или уменьшать выраженность поражения органов-мишеней, а также лечить имеющиеся сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и почечные заболевания [1, 2, 5–8].

Перед началом терапии у врача возникает несколько вопросов:

- Когда начинать терапию?
- Какой уровень АД будет целевым для такой категории пациентов?
- Есть ли необходимость в применении немедикаментозных методов коррекции?

МОНОПРИЛ

ФОЗИНОПРИЛ НАТРИЯ 20 мг, ТАБ. №28

- Какую группу препаратов предпочесть?
- Необходима ли комбинированная терапия? Какая комбинация предпочтительнее?

Когда начинать терапию и к какому уровню АД следует стремиться?

После оценки суммарного ССР определяется индивидуальная тактика ведения пациента. Одним из первоочередных мероприятий является принятие решения о целесообразности начала антигипертензивной терапии (АГТ). Согласно современным рекомендациям ESC 2013 г., показания к АГТ определяются на основании величины ССР.

Пациентам, имеющим высокий и очень высокий риск, АГТ назначается незамедлительно, вне зависимости от уровня АД. Целевым для пациентов с АГ является уровень АД < 140/90 мм рт. ст.

Однако проведенные исследования продемонстрировали важность строгого контроля АД для замедления прогрессирования ХБП и уменьшения риска ССЗ и смертности как у пациентов с СД, так и у больных с недиабетической нефропатией. Национальный почечный фонд и Американская ассоциация диабета пересмотрели рекомендации по контролю уровня АД для данной категории пациентов. Для пациентов с АГ, прогрессированием ХБП, с высоким риском ССЗ рекомендуется более строгий контроль АД – < 130/80 мм рт. ст., для пациентов с АГ, ХБП и уровнем протеинурии > 1 г/сут. – 125/75 мм рт. ст. [1, 2, 7, 8].

С целью улучшения социального качества жизни пациента и нивелирования побочных явлений от назначения АГТ АД рекомендуется снижать постепенно. Первоначально АД снижается на 10–15% от исходного уровня за 2–4 нед. Далее темпы снижения АД определяются индивидуально, при этом необходимо добиваться постепенного снижения АД до целевых значений. Использование этапной схемы снижения АД с учетом индивидуальной переносимости позволяет достичь целевого уровня АД и избежать эпизодов гипотонии, с которыми связано увеличение риска развития инфаркта миокарда и инсульта. При достижении целевого уровня АД необходимо учитывать нижнюю границу: САД – до 110–115 мм рт. ст. и ДАД – до 70–75 мм рт. ст.

Тактика ведения пациентов. Немедикаментозная и медикаментозная терапия

Немедикаментозная коррекция АГ показана всем категориям пациентов вне зависимости от суммарного ССР. К рекомендованным мероприятиям по изменению образа жизни с доказанным эффектом снижения АД относят:

1. Категорический отказ от курения.
2. Снижение массы тела.
3. Снижение потребления алкогольных напитков;
4. Ограничение употребление соли.
5. Изменение режима питания с увеличением потребления растительной пищи, уменьшением животных жиров.
6. Режим регулярных физических нагрузок.

Все перечисленные методы можно рассматривать как отдельный вариант лечения, но только у пациентов с низким и средним ССР. В случае пациента с АГ в сочетании с СД и нарушением функции почек немедикаментозные методы должны обязательно быть в сочетании с назначением АГТ.

Вопрос медикаментозной терапии сложен. Наличие и СД, и нарушения функции почек накладывает ряд ограничений на применение не только групп АГТ, но и на

- **Двойной путь выведения**¹ – подходит пациентам с почечной и печеночной патологией
- **Высокий органопротективный эффект**²
- **иАПФ для лечения артериальной гипертонии и сердечной недостаточности**¹



*Ключ к сердцу
пациента*



MON-0107-RU-665

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

1. Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению
2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2010

реклама

Производитель:
«Бристол-Майерс Сквибб, С.р.Л., Италия
Держатель рег. уд.: ООО «ВАЛЕАНТ», Россия,
115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

VALEANT

выбор препарата в рамках одной группы. При выборе препарата нужно ориентироваться на несколько критериев:

- доказанная эффективность в снижении АД;
- метаболическая нейтральность;
- нефропротективная и вазопротективная эффективность;
- стоимость препарата.

Какова же наша тактика ведения пациента при начале АГТ? Тактику выбора АГТ можно описать в виде простого алгоритма, представленного на рисунке 1 [5, 6, 9].

В настоящее время в рамках АГТ рассматриваются 5 основных групп препаратов:

1. Ингибиторы АПФ (иАПФ).
2. Антагонисты рецепторов АТII (БРА).
3. Диуретики.
4. Антагонисты кальция (АК).
5. Бета-адреноблокаторы (БАБ).

Для всех перечисленных групп в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях доказана эффективность в предупреждении развития ССО. Все эти классы препаратов подходят как для монотерапии, так и комбинированной терапии [4–6, 9].

В последних рекомендациях по АГ 2013 г. АГТ рассматривается с позиций «препарат выбора» в зависимости от категории пациентов.

Для пациента с АГ, СД и ХБП тактика АГТ представлена на рисунке 2 [5, 6, 9].

Как видно из представленного алгоритма, иАПФ и БРА рассматриваются в качестве препаратов выбора у пациентов с АГ, СД и ХБП в связи с тем, что имеют большую доказательную базу в отношении кардио- и нефропротекции и снижения ССР [1–5]. Многочисленными исследованиями продемонстрирована их эффективность в замедлении прогрессирования поражения органов-мишеней (выраженность гипертрофии

левого желудочка, включая ее фиброзный компонент, снижение выраженности протеинурии, замедление темпа снижения функции почек). Кроме того, данные препараты обладают метаболической нейтральностью (не нарушают углеводный и липидный обмен, а, по некоторым данным, даже улучшают, устраняя инсулинорезистентность и восстанавливая ранний пик секреции инсулина) и антиатеросклеротическим эффектом.

В настоящее время иАПФ представлены большим спектром препаратов. При назначении средства всегда стоит учитывать его фармакокинетику для нивелирования возможных побочных эффектов. Большинство иАПФ выводятся через почки, что требует коррекции их дозы при наличии ХБП. Исключением является фозиноприл (Моноприл), который выводится в равной степени через почки и желудочно-кишечный тракт, что и обуславливает его приоритет при выборе гипотензивной терапии у коморбидного пациента с СД и ХБП.

В представленном клиническом случае пациентке наряду с коррекцией образа жизни назначена комбинированная терапия из 2-х препаратов в полной дозе. Препаратами выбора у больной стали фозиноприл 20 мг/сут. и дилтиазем 90 мг 2 р./сут. В течение 3-х дней у нее наметилась положительная динамика в виде снижения цифр АД до 160/90 мм рт. ст., к концу первой недели терапии АД достигло уровня 140/80 мм рт. ст. с хорошей переносимостью по ментальному и физическому статусу. Через 1 мес. на фоне немедикаментозных методов и медикаментозной терапии (постоянная АГТ, сахароснижающая) у пациентки наблюдалась стабильная положительная динамика в виде достижения целевых цифр АД (<130/80 мм рт. ст.); снижения массы тела на 3 кг; по данным биохимического анализа крови: СД в стадии компенсации, умеренное снижение уровня общего холестерина сыворотки крови (от исходных значений), уровень креатинина без нарастания, СКФ – 50 мл/мин/1,73 м².

Таким образом, комбинированная терапия иАПФ (фозиноприл (Моноприл)) с антагонистами кальция (дилтиазем) у пациентов с АГ, СД и ХБП позволяет достичь целевых уровней АД без усугубления нарушенного липидного и углеводного обмена и прогрессирования почечной дисфункции.

Литература

1. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Национальные рекомендации. Учебно-методическое пособие / под ред. Ж.Д. Кобалава, И.Н. Бобкова, С.В. Виллевалде и др. М., 2013.
2. Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом / под ред. М.В. Шестакова, М.Ш. Шамхалова, Я.И. Ярек-Мартынова и др. М., 2014.
3. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Метод. рук-во для врачей / под ред. Е.М. Шиловой. М., 2012.
4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению (серия «Библиотека врача-специалиста»). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 864 с.
5. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2013. Vol. 31. P. 1281–1357.
6. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации / под ред. И.Е. Чазовой, Е.В. Ощепковой, А.Н. Рогозовой и др. М., 2013.
7. Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC // Российский кардиологический журнал. 2014. № 3 (107). С. 7–61.
8. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете. Учебное пособие / под ред. В.В. Климентова, Н.Е. Мякина. Новосибирск, 2014.
9. Алгоритмы ведения пациентов с артериальной гипертензией // Общероссийская общественная организация «Содействие профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная лига». СПб., 2015. изд. 1-е.

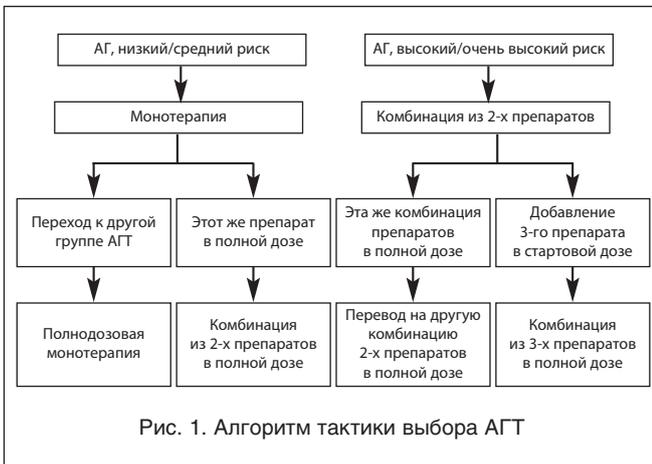


Рис. 1. Алгоритм тактики выбора АГТ

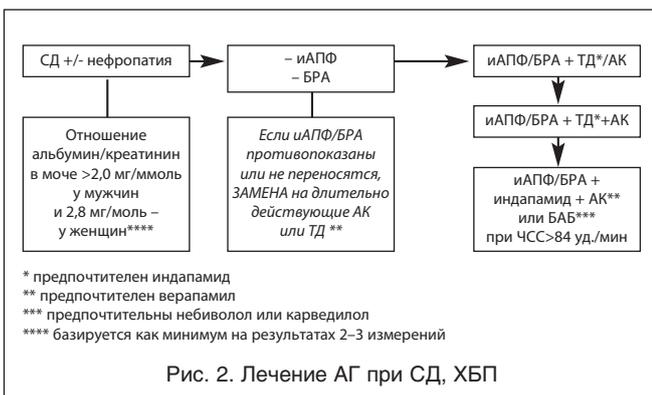


Рис. 2. Лечение АГ при СД, ХБП

Новое в ведении больных с тромбозом ветвей легочной артерии: прямой ингибитор тромбина как альтернатива антагонистам витамина К

Профессор **О.В. Аверков**, профессор **Е.Е. Тюлькина**, д.м.н. **Е.П. Павликова**

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»
ГКБ №15 им. О.М. Филатова ДЗ г. Москвы

Для цитирования. Аверков О.В., Тюлькина Е.Е., Павликова Е.П. Новое в ведении больных с тромбозом ветвей легочной артерии: прямой ингибитор тромбина как альтернатива антагонистам витамина К // ПМЖ. 2015. № 27. С. 1633–1637.

Тромбоз ветвей легочной артерии и ее ветвей (ТЭЛА) обоснованно считается угрожающим жизни состоянием [1]. Ведение больных с ТЭЛА в части случаев включает срочное растворение эмболов с помощью системного тромболитика или их механическое разрушение/извлечение с помощью внутрисосудистого вмешательства или операции на открытом сердце. Необходимость в подобном лечении определяется наличием признаков нарушения гемодинамики в виде шока или стойкой гипотонии. Подобное состояние встречается у немногих больных с ТЭЛА. В большинстве остальных случаев основу лечения составляет использование антикоагулянтов, направленное на предотвращение повторных, потенциально фатальных, эпизодов эмболии. Проверенным и освоенным стандартом антикоагулянтной терапии длительного времени считается краткосрочное использование парентерального антикоагулянта в виде нефракционированного (НФГ)/низкомолекулярного гепарина (НМГ) или непрямого ингибитора Ха фактора фондапаринукса. Практически всегда для продолжения антикоагуляции одновременно с парентеральным препаратом начинается подбор дозы антагониста витамина К (АВК), чаще варфарина, призванного обеспечить защиту от рецидива ТЭЛА в течение нескольких последующих месяцев. Исключение составляет лечение ТЭЛА у больных с онкозаболеваниями, где предпочтение отдается длительному (многочисленному) использованию подкожных инъекций дальтепарина. Несмотря на очевидные «слабые места» парентеральных антикоагулянтов (необходимость инъекций и кровоточивость в местах инъекций, дозирование с учетом веса и функции почек), «ахиллесовой пятой» стандартного подхода является использование варфарина и его аналогов. Общеизвестны многочисленные доказательства эффективности этого класса антикоагулянтов у больных ТЭЛА, но длинный список недостатков, представленный ниже, определяет сложность их практического использования.

Ограничения антагонистов витамина К

Ни для кого не секрет, что варфарин и другие препараты этой группы являются крайне «неудобными» лекарствами для врача и особенно для больного. Необходимость подбора дозы по показателю коагуляции, многочисленные трудности с дозированием, вызванные генетически предопределенными механизмами, лекарственными и диетическими взаимодействиями, вместе с существенным риском кровотечений, в т. ч. угрожающих жизни больных, привели к тому, что многие врачи избе-

гают применения или сводят к минимальной продолжительность использования антагонистов витамина К даже там, где правильное применение этих средств может существенно улучшить прогноз больных. С практической точки зрения недостатками варфарина и его аналогов являются медленное появление и прекращение основного эффекта, требующее в первые дни использования антагониста витамина К «прикрытия» в виде парентерального антикоагулянта. Еще одним основанием для сочетанного использования этих средств в период подбора дозы АВК являются указания на увеличение риска тромбоза в этот период, связанное с тем, что угнетение синтеза некоторых белков, препятствующих свертыванию крови, таких как протеин С и протеин S, наступает раньше, чем прекращение образования белков, участвующих в свертывании крови. Все эти недостатки АВК во многом предопределили относительную краткосрочность их применения при ТЭЛА. Несмотря на многочисленные указания относительно сохранения высокого риска рецидива ТЭЛА в течение нескольких лет после документированного эпизода болезни, как правило, речь идет о 3–6-месячном использовании АВК. Многочисленные проблемы с АВК стали поводом для внедрения альтернативных подходов к антикоагуляции при ТЭЛА. Эти подходы предоставляют лучшую геморагическую безопасность и во многом благодаря ей позволяют всерьез обсуждать длительную, фактически многолетнюю профилактику рецидива ТЭЛА.

Новые подходы к антикоагуляции и основания для их появления

Поводом для появления альтернативных режимов антикоагуляции при ТЭЛА стали успешные испытания современных средств, предназначенных для приема внутрь и избирательно блокирующих один из ключевых факторов в системе свертывания крови. Сравнительные исследования, в которых в качестве мишени выступает стандартный режим (парентеральный антикоагулянт + АВК), лишь иногда имеют в качестве показателя (основного критерия включения) ТЭЛА. Чаще замысел исследования предусматривает в качестве критериев включения тромбоз глубоких вен (ТГВ), ТЭЛА или их сочетание, объединяемые в англоязычной литературе термином «венозный тромбоз эмболизм» (ВТЭ). К настоящему времени 4 новых антикоагулянта, предназначенных для приема внутрь, успешно оценены у больных с ТГВ и/или ТЭЛА. Три из них (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан) прямо (без кофакторов) и избирательно блокируют Ха-

фактор системы свертывания крови. Единственный представитель другого класса – прямой ингибитор тромбина дабигатран этексилат (далее – дабигатран). Благодаря различиям в замысле исследований использование новых антикоагулянтов может быть реализовано в виде 2 подходов. Эдоксабан и дабигатран могут использоваться вместо АВК (как продолжение парентерального антикоагулянта). Ривароксабан и апиксабан призваны заменить и парентеральный антикоагулянт, и АВК. Доказательная база у каждого из новых антикоагулянтов, предлагаемых для лечения ТЭЛА, достаточно убедительна (табл. 1). Ривароксабан в дозе 15 мг 2 р./сут (21 день) с переходом на прием 20 мг 1 р./сут оценен в 2 открытых рандомизированных исследованиях, выполненных отдельно для ТЭЛА (исследование EINSTEIN-PE) и для ТГВ (исследование EINSTEIN-DVT), нередко представляемых в виде объединенных данных, апиксабан в дозе 10 мг 2 р./сут (7 дней) с переходом на прием 5 мг 2 р./сут у больных с ВТЭ (исследование AMPLIFY). Эдоксабан изучен в исследовании HOKUSAI-VTE. Дабигатран, апиксабан и ривароксабан разрешены к применению в России (по показанию ТГВ и ТЭЛА).

В исследованиях EINSTEIN-DVT [2] и EINSTEIN-PE [3] использование подхода с 1 антикоагулянтом для приема внутрь в виде прямого ингибитора фактора Ха ривароксабана оценивалось у больных с ВТЭ с использованием рандомизации, но в открытую, с основной гипотезой в виде доказательства меньшей эффективности (non-inferiority design) (табл. 1). Опубликован объединенный анализ результатов обоих исследований, включавший всего 8282 больных [4]. Ривароксабан не уступал стандартному лечению (гепарин с переходом на антагонист витамина К) на уровне главной конечной точки (2,1 против 2,3%; относительный риск (ОР) 0,89, 95% ДИ: 0,66–1,19). Крупные кровотечения при использовании ривароксабана встречались реже (ОР 0,54, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,37–0,79). В исследовании AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and DVT as First-line Therapy) у 5395 больных с острым ВТЭ сравнивался стандартный подход (гепарин с переходом на антагонист витамина К) с подходом с применением 1 антикоагулянта для приема внутрь в виде прямого ингибитора фактора Ха апиксабана [5]. Апиксабан был не хуже стандартного лечения в отношении главной конечной точки, а крупные кровотечения при его использовании случались реже, чем при использовании гепарина/антагониста витамина К (табл. 1). Существен-

ная разница в пользу апиксабана отмечена при сравнении объединенных крупных и клинически значимых некрупных кровотечений (4,3% против 9,7% в группе сравнения; ОР 0,44, 95% ДИ: 0,36–0,55).

В исследовании Hokusai-VTE у 8240 больных с ВТЭ, получавших начальное лечение гепарином не менее 5 дней, прямой ингибитор фактора Ха эдоксабан сравнивался со стандартной терапией (антагонистом витамина К) [6]. Больные получали эдоксабан 60 мг 1 р./сут (доза снижалась до 30 мг 1 р./сут при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин или весе тела <60 кг) или варфарин. В отличие от фиксированного продолжения антикоагуляции в других исследованиях с новыми антикоагулянтами, в данном исследовании продолжительность их использования на усмотрение исследователя составляла от 3 до 12 мес. Как и другие новые антикоагулянты, эдоксабан не уступал варфарину при оценке главной конечной точки (табл. 1) и превосходил его при оценке геморрагической безопасности. Крупные или некрупные клинически значимые кровотечения при использовании эдоксабана встречались реже, чем при использовании варфарина (ОР: 0,81, 95% ДИ: 0,71–0,94).

Метаанализ, объединяющий все исследования с новыми антикоагулянтами при ВТЭ, подтвердил, что новые антикоагулянты как минимум также эффективны в качестве стандартного лечения гепарином / антагонистом витамина К и потенциально более безопасны с точки зрения кровотечений [7].

Только 1 из 4 изученных при ВТЭ антикоагулянтов имеет в доказательной базе 2 последовательно выполненных исследования с одинаковыми критериями включения и воспроизводимыми результатами – дабигатран. Представлению результатов исследований с дабигатраном при ВТЭ должна предшествовать информация о его свойствах, важных для практического применения препарата.

Клиническая фармакология дабигатрана

Дабигатран этексилат – принимаемый внутрь высокоспецифичный ингибитор тромбина, обратимо связывающийся с активным центром последнего. Препарат блокирует как свободный тромбин в кровотоке, так и тромбин в составе тромба. Биодоступность при приеме внутрь составляет 5–6% [8]. В организме дабигатрана этексилат, будучи неактивным предшественником (пролекарством), быстро превращается в активный метаболит дабигатран. Пик содержания в плазме и пик антикоа-

Таблица 1. Основные исследования с новыми антикоагулянтами при ВТЭ

Препарат	Исследование	Продолжительность, мес.	Эффективность			Безопасность (кровотечения)		
			Рецидив ВТЭ Новый АК (%; n/n)	Рецидив ВТЭ АВК (%; n/n)	ОР (95% ДИ)	Крупные Новый АК (%; n/n)	Крупные АВК (%; n/n)	ОР (95% ДИ)
Дабигатран	RE-COVER	6	2,4% (30/1274)	2,1% (27/1265)	1,10 (0,65–1,84)	1,6% (20/1274)	1,9% (24/1265)	0,82 (0,45–1,48)
	RE-COVER II		2,3% (30/1279)	2,2% (28/1289)	1,08 (0,64–1,80)	1,2% (15/1279)	1,7% (22/1289)	0,69 (0,36–1,32)
Ривароксабан	EINSTEIN-DVT	3–12	2,1% (36/1731)	3,0% (51/1718)	0,68 (0,44–1,04)	0,8% (14/1731)	1,2% (20/1718)	0,65 (0,33–1,30)
	EINSTEIN-PE		2,1% (50/2419)	1,8% (44/2413)	1,12 (0,75–1,68)	1,1% (26/2419)	2,2% (52/2413)	0,49 (0,31–0,79)
Апиксабан	AMPLIFY	6	2,3% (59/2609)	2,7% (71/2635)	0,84 (0,60–1,18)	0,6% (15/2676)	1,8% (49/2689)	0,31 (0,17–0,55)
Эдоксабан	HOKUSAI-VTE	3–12	3,2% (130/4118)	3,5% (146/4122)	0,89 (0,70–1,13)	1,4% (56/4118)	1,6% (66/4122)	0,84 (0,59–1,21)

АК – антикоагулянт, АВК – антагонист витамина К, ДИ – доверительный интервал

гулянтного действия отмечаются уже через 0,5–2 ч после приема внутрь. Прием пищи может отсрочить появление дабигатрана в крови, но не влияет на величину максимальной концентрации. Всасывание препарата может уменьшаться под действием ингибиторов Na^+/K^+ -АТФазы. Время полужизни ($T_{1/2}$) дабигатрана при однократном приеме – 11 ч. Но при регулярном приеме оно составляет 12–14 ч, что позволяет назначать дабигатран 2 р./сут. Крайне важно, что дабигатран не метаболизируется изоферментами цитохрома P450 и не меняет их активность. Но у препарата есть взаимодействия на уровне транспортных систем. Так, амиодарон (ингибитор Р-гликопротеида) увеличивает концентрацию дабигатрана на 50%. Есть у дабигатрана значимое взаимодействие с другими ингибиторами Р-гликопротеида, верапамилом и кларитромицином. При совместном использовании с рифампицином содержание дабигатрана может снижаться до неэффективного. С позиции практического применения упомянутые выше средства, взаимодействующие с дабигатраном, у больных с ТЭЛА встречаются нечасто. Примерно треть попавшего в кровь дабигатрана связывается с белками. Препарат в неизменном виде выводится из организма: 20% – с желчью, 80% – почками. Поэтому дабигатран не разрешен к применению при явной почечной недостаточности (скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин).

Лабораторные эффекты дабигатрана

Благодаря предсказуемости основного действия дабигатрана он используется как антикоагулянт, не требующий лабораторного контроля. Однако для некоторых клинических ситуаций может потребоваться подтверждение действия препарата. К таким ситуациям относят крупные кровотечения, случаи передозировки препарата, необходимость в экстренном хирургическом вмешательстве.

Для выявления чрезмерной антикоагуляционной активности следует использовать оценку тромбинового времени (ТВ увеличивается в прямой зависимости от концентрации дабигатрана в плазме) и экаринового времени. Считается, что на фоне приема дабигатрана в дозе 150 мг 2 р./сут экариновое время должно увеличиваться в 2–4 раза. К сожалению, определение ЭВ не относится к рутинным коагуляционным тестам и используется преимущественно исследователями, а не врачами. Если эти тесты недоступны, то используют тест АЧТВ. Превышение АЧТВ в 2–3 раза по сравнению с нормой перед приемом очередной дозы было связано с повышенным риском кровотечения. Однако измерение тромбинового времени малоинформативно при передозировке дабигатрана. Альтернативным подходом к оценке эффекта дабигатрана является фактически прямое измерение его активности [9].

Обеспечение геморагической безопасности дабигатрана

В случае планового хирургического лечения препарат отменяют как минимум за 24 ч до операции. При высоком риске периоперационного кровотечения отметить дабигатран следует еще раньше. В этом случае учитываются объем операции и СКФ больного. При развитии кровотечения или экстренной операции следует знать, что при необходимости ослабить эффект препарата в течение 1–2 ч после его приема следует дать больному активированный уголь внутрь. На более поздних сроках рекомендуется гемофильтрация с угольными фильтрами или гемодиализ. Если на фоне лечения дабигатраном случилось кровотечение, важно помнить,

что антикоагулянтный эффект препарата после его отмены, в отличие от такового антагонистов витамина К, прекращается достаточно быстро. Учитывая, что дабигатран выводится преимущественно через почки, ускорить его выведение могут мочегонные средства. В случае тяжелого кровотечения возможно использование эптакога альфа (активированного) или концентрата протромбинового комплекса [9].

Основания для использования дабигатрана у больных с ТЭЛА

Детальное обсуждение исследований с дабигатраном при ВТЭ призвано обеспечить врачей информацией о том, кому из больных ВТЭ подходит подобное лечение и как его следует организовать, чтобы обеспечить в реальной практике результат, сопоставимый с достигнутым в клинических исследованиях.

Шесть лет назад представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования RE-COVER [10], имевшего целью сравнение эффективности и безопасности лечения дабигатраном (в дозе 150 мг 2 р./сут) с лечением варфарином у больных ВТЭ. 228 медицинских учреждений в 29 странах включали больных старше 18 лет с острым, объективно подтвержденным эпизодом ТГВ нижних конечностей с симптомами (при проксимальной локализации тромбов) и/или ТЭЛА. Диагноз ТГВ нижних конечностей подтверждался результатами компрессионной ультрасонографии или флебографии. Для подтверждения ТЭЛА требовались вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких или ангиопульмонография, или спиральная компьютерная томография с контрастированием легочных артерий. В исследование не включали больных с продолжительностью симптомов ВТЭ более 2 нед.; с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой (гипотонией) или необходимостью проведения тромболитической терапии; с альтернативными ВТЭ показаниями для терапии антагонистами витамина К; с недавним острым коронарным синдромом; с высоким риском кровотечений; с указаниями на заболевание печени (с повышением активности печеночных трансаминаз более чем в 2 раза от верхней границы нормы); с клиренсом креатинина < 30 мл/мин; с предполагаемой продолжительностью жизни менее 6 мес.; с противопоказаниями для назначения гепаринов или рентгенконтрастного вещества; беременных или женщин с неадекватной контрацепцией. Не включались больные, требующие длительной антитромботической терапии (антиагрегантами или антикоагулянтами) по показаниям, отличным от таковых при ВТЭ, но допускалось применение ацетилсалициловой кислоты в дозе до 100 мг/сут.

Участников исследования с помощью рандомизации (в соотношении 1:1) распределяли в 2 группы: стандартной терапии и дабигатрана. На начальном этапе все больные получали парентеральный антикоагулянт (нефракционированный гепарин в/в, низкомолекулярный гепарин или фондапаринукс п/к), лечение которым начиналось еще до рандомизации. Дозу варфарина подбирали таким образом, чтобы поддерживать значения международного нормализованного отношения (МНО) в пределах терапевтического диапазона (2,0–3,0). Лечение парентеральными антикоагулянтами прекращали при достижении уровня МНО 2,0 и более в течение двух последовательных дней, но не ранее чем через 5 дней от начала применения парентерального антикоагулянта. Дабигатран назначали в фиксированной дозе (150 мг 2 р./сут). Первую дозу дабигатрана больные получали за 2 ч до предполагаемой инъекции (или до запланирован-

ной) парентерального антикоагулянта или в момент прекращения в/в инфузии нефракционированного гепарина. Планируемая продолжительность лечения дабигатраном или варфарином составляла 6 мес. Главной конечной точкой при сравнении эффективности были повторные эпизоды ВТЭ и связанная с ними смертность. В качестве отдельных дополнительных конечных точек анализировали рецидивы ТГВ с симптомами, нефатальные рецидивы ТЭЛА с симптомами, смерть из-за ВТЭ и смерть от любых причин.

Главной конечной точкой безопасности считали кровотечения, среди которых выделяли крупные и клинически значимые малые кровотечения.

Всего в исследование RE-COVER рандомизированы 2564 человека. В итоговый анализ в группе дабигатрана включены 1274 больных, а в группу варфарина – 1265.

Длительность лечения парентеральными антикоагулянтами в среднем составила 9 дней в обеих группах. Среднее количество измерений МНО на 1 больного в группе варфарина составило 16. Значения МНО находились в пределах терапевтического диапазона в среднем 60% времени, колеблясь от 53% в первый месяц лечения до 66% в последний месяц. Сравнимое лечение было досрочно прекращено у 204 пациентов (16,0%) в группе дабигатрана и у 183 (14,5%) в группе варфарина. Период наблюдения для оценки эффективности лечения оказался короче 6 мес. у 101 больного (7,9%) в группе дабигатрана и у 97 (7,7%) в группе варфарина.

В итоге 6-месячное использование дабигатрана у больных с ВТЭ оказалось так же эффективно, как лечение варфарином (в отношении предотвращения повторных эпизодов ВТЭ). Частота рецидивов ВТЭ и связанных с ними летальных исходов составила 2,4% в группе дабигатрана и 2,1% в группе варфарина (ОР 1,10; 95% ДИ 0,65–1,84). 786 включенных в исследование больных имели в качестве индексного события ТЭЛА. Частота главной конечной точки у них была выше и составила 2,8% в группе дабигатрана и 3,3% в группе варфарина.

Как и частота рецидивов ВТЭ, частота крупных кровотечений оказалась близкой в сравниваемых группах: 1,6% при использовании дабигатрана и 1,9% при лечении варфарином (ОР 0,82; 95% ДИ 0,45–1,48) (рис. 2). Суммарная частота больших и клинически значимых малых кровотечений была ниже в группе дабигатрана: 5,6% против 8,8% в группе варфарина (ОР 0,63; 95% ДИ 0,47–0,84; $p=0,002$). Частота всех кровотечений была

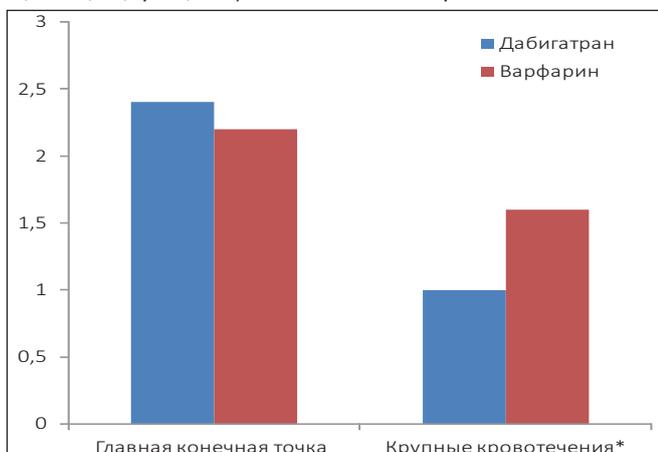


Рис. 1. Эффективность и безопасность дабигатрана при сравнении с варфарином в объединенном анализе исследований RECOVER и RECOVER II

* – сравнение в фазу *double-dummy*

явно ниже в группе дабигатрана: 16,1% против 21,9% у получавших варфарин (ОР 0,71; 95% ДИ 0,59–0,85).

Таким образом, в исследовании RE-COVER, включившем пациентов с ТГВ и/или ТЭЛА, при сравнении 6-месячного лечения дабигатраном (150 мг 2 р./сут) со стандартным лечением варфарином (МНО 2,0–3,0), используемым после короткого курса парентеральных антикоагулянтов, было показано, что эффективность дабигатрана в отношении профилактики рецидивов ВТЭ сопоставима с таковой у варфарина, а частота кровотечений на фоне его приема оказалась существенно ниже. Диспепсия, отмеченная у 3% больных в группе дабигатрана, была единственным побочным эффектом, встречавшимся чаще, чем при использовании варфарина.

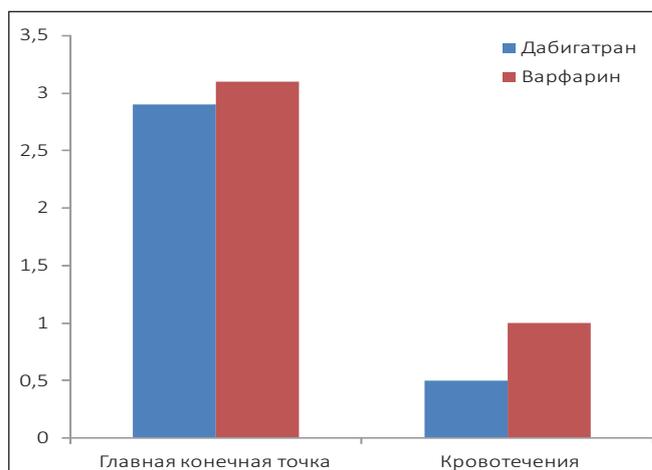


Рис. 2. Эффективность и безопасность дабигатрана при сравнении с варфарином у больных с тромбоэмболией ветвей легочной артерии в объединенном анализе исследований RECOVER и RECOVER II.

Различия в частоте событий статистически незначимы. [Schulman S., Eriksson H., Goldhaber et al. Treatment of acute pulmonary embolism with dabigatran or warfarin: A pooled analysis of efficacy data from RE-COVER® and RE-COVER II™ // European Heart Journal. 2014. Vol. 35 (abstract Supplement). P. 990; abstract P5509]

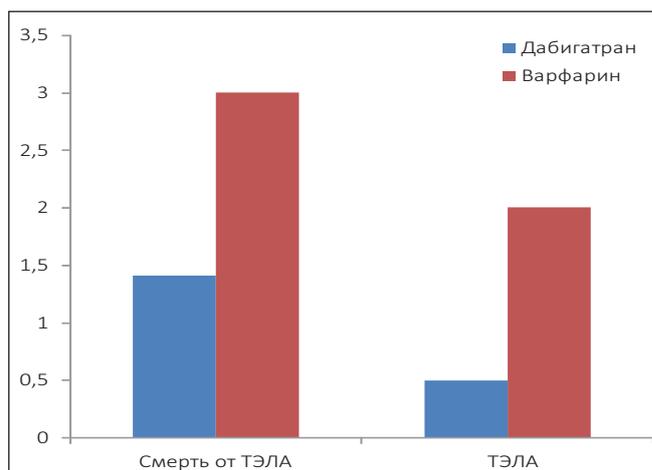


Рис. 3. Эффективность и безопасность дабигатрана при сравнении с варфарином у больных с документированной тромбофилией в объединенном анализе исследований RECOVER и RECOVER II.

Различия в частоте событий статистически незначимы. [Schulman S., Eriksson H., Goldhaber et al. Efficacy of Dabigatran versus Warfarin in Patients With Acute Venous Thromboembolism and Thrombophilia: A Pooled Analysis of RE-COVER™ and RE-COVER™ II // Circulation. 2014. Vol. 130. A18594]

Основанием для выполнения еще одного исследования по оценке дабигатрана при остром ВТЭ стала прежде всего высокая конкуренция среди новых антикоагулянтов. Выполненные с ингибиторами Ха-фактора исследования по числу включенных больных существенно превосходили исследование RE-COVER. Исследование RE-COVER II, представленное в 2011 г., подтвердило результаты исследования RE-COVER и позволило удерживать дабигатран на уровне конкурентов (по числу включенных в сравнение больных). Из 3 изученных при ВТЭ ингибиторов Ха-фактора только ривароксабан в своей доказательной базе располагает 2 исследованиями при ВТЭ, но выполнены они по разным показаниям (ТГВ и ТЭЛА). Эти исследования при формальном сравнении дали различные результаты в отношении эффективности и геморрагической безопасности ривароксабана (при ТЭЛА и при ТГВ). Номинально уровень доказанности у дабигатрана с появлением результатов RE-COVER II превосходит таковой у конкурентов, т. к. 2 последовательно выполненных исследования со сходными критериями включения и совпадающими результатами имеются только у этого препарата. Минимальные отличия между 2 исследованиями RE-COVER включали возможность включения во второе исследование больных с активностью печеночных трансаминаз, не превышающей 3 верхних границ нормы (в исследовании RE-COVER нельзя было включать больных с активностью трансаминаз выше 2 верхних границ нормы) и значительное присутствие в этом исследовании больных азиатской расы (в исследовании RE-COVER 95% составили больные европеоидной расы). В объединенном анализе исследований «близнецов» RE-COVER и RE-COVER II, включавших суммарно 5109 больных с ВТЭ [11, 12], дабигатран не уступал варфарину на уровне главной конечной точки, частота развития которой составила 2,4% в группе дабигатрана и 2,2% в группе сравнения (ОР 1,09, 95% ДИ: 0,76–1,57) (рис. 1). Крупные кровотечения случались гораздо реже при использовании дабигатрана, как при анализе, включавшем период парентеральной антикоагуляции (ОР: 0,73, 95% ДИ: 0,48–1,11), так и в период сравнения дабигатрана и варфарина (фаза double-dummy): ОР для дабигатрана составил 0,60, 95% ДИ: 0,36–0,99. В подгруппе больных с ТЭЛА, получавших дабигатран, были выявлены тенденции к меньшей частоте главной конечной точки у получавших дабигатран (2,9% – 23 больных из 795) при сравнении с получавшими варфарин (3,1% – 25 из 807 больных) и вдвое меньшая частота крупных кровотечений (рис. 2) [12, 13]. Более убедительное преимущество дабигатрана над варфарином по эффективности представлено в небольшой подгруппе больных с тромбофилией (рис. 3) [14]. Дополнительным преимуществом дабигатрана перед другими новыми антикоагулянтами при использовании по любому из зарегистрированных показаний является наличие успешно апробированного антидота [15]. Как и другие новые антикоагулянты, дабигатран имеет наивысший – первый – класс рекомендаций (уровень доказательств В) в Европейских рекомендациях по ведению больных с ТЭЛА [16]. Несмотря на то, что у больных с ВТЭ изучена доза дабигатрана 150 мг 2 р./сут, данный документ допускает использование меньшей дозы лекарства (110 мг 2 р./сут) у больных старше 80 лет или получающих верапамил.

Таким образом, к настоящему времени применение новых антикоагулянтов в лечении ТЭЛА оказывается доступным в виде 2 различных подходов. Ривароксабан и аписабан могут быть использованы в качестве единственного антикоагулянта фактически с момента поста-

новки диагноза. Дабигатран предлагается в качестве продолжения парентеральной антикоагуляции. С точки зрения удобства первый подход предпочтителен, особенно тогда, когда речь идет об амбулаторном лечении таких больных с первого дня диагностики ТЭЛА, что вполне уместно у больных с низким риском смерти. Амбулаторное лечение острой ТЭЛА, даже очень низкого риска, еще долго не получит распространения в России. А с позиции лечения таких больных в условиях стационара подход с применением дабигатрана (после непродолжительного применения парентерального антикоагулянта) представляется более уместным, прежде всего из-за особенностей психологии врачей, оказывающих помощь таким больным. Для многих из них, в основном врачей-реаниматологов и сосудистых хирургов, начало лечения такой серьезной болезни, как ТЭЛА, таблетированным антикоагулянтом остается непреодолимой проблемой, и 2-этапный подход (парентеральный антикоагулянт с переходом на дабигатран) является одним из решений этой проблемы.

В данном анализе умышленно не затрагивается продление амбулаторной антикоагулянтной терапии после ТЭЛА за общепризнанные временные границы. Успехи в этом направлении благодаря применению новых антикоагулянтов впечатляющи и достойны отдельной публикации.

Заключение

Использование новых антикоагулянтов, предназначенных для приема внутрь, в т. ч. прямого ингибитора тромбина дабигатрана, в лечении больных с ТЭЛА к настоящему времени является общепризнанной, более удобной альтернативой стандартному лечению, включающему парентеральный антикоагулянт в первые дни болезни и антагонист витамина К для длительного применения. Применение новых антикоагулянтов позволяет без потери эффективности сделать лечение больных с ТЭЛА геморрагически более безопасным.

Литература

1. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality // *Thromb Haemost.* 2007. Vol. 98. P. 756–764.
2. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism // *N Engl J Med.* 2010. Vol. 363. P. 2499–2510.
3. Buller H.R., Prins M.H., Lensin A.W. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism // *N Engl J Med.* 2012. Vol. 366. P. 1287–1297.
4. Prins M.H., Lensin A.W., Bauersachs R. et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies // *Thromb J.* 2013. Vol. 11. P. 21.
5. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism // *N Engl J Med.* 2013. Vol. 369. P. 799–808.
6. Buller H.R., Decousus H., Grosso M.A. et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism // *N Engl J Med.* 2013. Vol. 369. P. 1406–1415.
7. Van der Hulle T., Kooiman J., den Exter P.L., Dekkers O.M., Klok F.A., Huisman M.V. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis // *J Thromb Haemost.* 2014. Vol. 12. P. 320–328.
8. Stangier J., Rathgen K., Stahle H. et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects // *Br J Clin Pharmacol.* 2007. Vol. 64. P. 292–303.
9. Van Ryn J., Stangier J., Haertter S. et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity // *Thromb Haemost.* 2010. Vol. 103 (6). P. 1116–1127.

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

Тиотриазолин: кардиопротекция с позиции доказательной медицины

Для цитирования. Тиотриазолин: кардиопротекция с позиции доказательной медицины // PMЖ. 2015. № 27. С. 1638–1643.

22–25 сентября 2015 г. в Москве прошел Российский национальный конгресс кардиологов, в рамках которого обсуждались наиболее актуальные проблемы современной кардиологии. Симпозиум корпорации «Артериум» был посвящен оптимизации ведения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с применением цитопротекторов и накопленной доказательной базе по препарату Тиотриазолин.

Председателем выступил **Александр Евгеньевич Филиппов, д.м.н., профессор Санкт-Петербургского государственного университета, член правления Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), заместитель председателя правления Санкт-Петербургского отделения НОА, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ММЦ «СОГАЗ».**

Профессор А.Е. Филиппов начал заседание с обсуждения основ – патогенеза ИБС.

ИБС – обусловленное расстройством коронарного кровообращения поражение миокарда, возникающее в результате нарушения равновесия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями сердечной мышцы. Таким образом, как видите, уже само определение заболевания содержит упоминание об одном из ключевых звеньев патогенеза ИБС – метаболических расстройствах, происходящих в сердечной мышце из-за недостатка кислорода.

Основным патоморфологическим субстратом ИБС является прогрессирующий атеросклероз коронарных артерий, приводящий к субокклюзии, что обуславливает приоритетность мероприятий, направленных на прерывание атеросклеротического континуума (или улучшение прогноза).

В то же время, когда речь идет о манифестации коронарной болезни сердца, кроме собственно сосудистых факторов, определяющих прогноз пациента (локализация стеноза, степень его сужения, многососудистое поражение и т. д.), начинает работать целый ряд

других факторов, связанных с ишемическим страданием миокарда (выраженность стенокардии, толерантность к физической нагрузке, нарушения диастолической и систолической функции левого желудочка, стресс-индуцированные нарушения сердечного ритма и проводимости и т. д.). Это тоже большая группа факторов, которые не только ухудшают качество жизни пациентов, но и влияют на прогноз, поскольку отражают состояние коронарного, миокардиального резерва и проаритмогенную готовность миокарда.

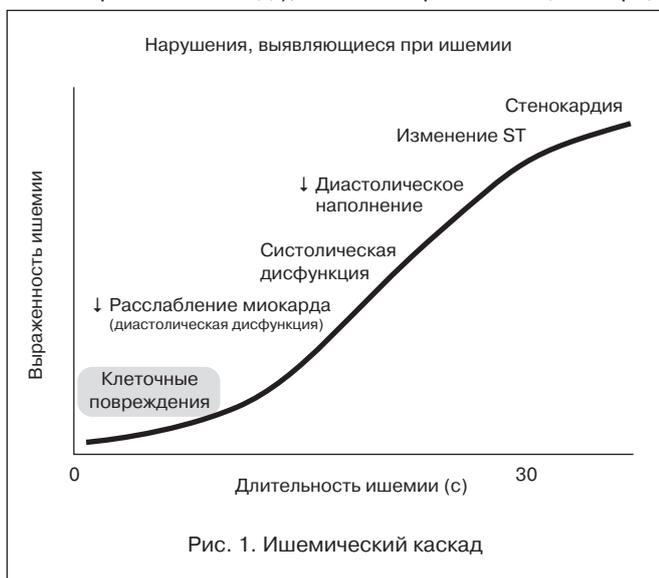
Традиционно решение основного патогенетического конфликта достигается назначением бета-блокаторов как препаратов первой линии, или, при их непереносимости и/или недостаточной эффективности, – сочетанием с антагонистами кальция, пролонгированными нитратами, открывателями калиевых каналов или ивабрадином, алгоритм назначения которых хорошо нам известен.

В целом все перечисленные препараты решают проблему несоответствия доставки кислорода и потребности в нем через гемодинамические эффекты: бета-блокаторы – посредством отрицательного хроно- и инотропного действия, нитраты – главным образом посредством снижения преднагрузки, антагонисты кальция – посредством системного действия на артериальное звено и снижения общего периферического сопротивления.

Следует особо подчеркнуть, что ишемический каскад (рис. 1) – тоже континуум, начинающийся задолго до клинических проявлений с этапа клеточных повреждений вследствие гипоксии с последующим разобщением процессов биологического окисления, фосфорилирования и работы электронных транспортных цепей, запаасающих энергию для сокращения сердца в виде макроэргических соединений (АТФ). Функциональная дисфункция миокарда и собственно синдром стенокардии – вершина айсберга. Все это развивается позже. Поэтому целесообразность использования препаратов, которые (в рамках ишемического каскада) непосредственно бы работали на этапе клеточных повреждений, а не на следствиях клеточной гипоксии, вполне очевидна.

Данные факты обуславливают актуальность рассмотрения группы кардиопротекторов, которые не обладают гемодинамическими эффектами. Группа метаболических препаратов или кардиометаболических, как иногда их еще называют, большая, разнородная, по каждому средству накоплена совершенно разная доказательная база (а для некоторых ее и нет), поэтому говорить на сегодня о класс-специфичном эффекте сложно. И именно поэтому в данной области кардиологии крайне актуальна проблема выбора препарата.

Для рассмотрения механизма действия кардиопротекторов и основных исследований Тиотриазолина в



Республике Беларусь слово было передано **Марине Александровне Савченко, к.м.н., доценту 2-й кафедры внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета.**

Когда мы говорим о кардиопротекции в целом, то следует иметь в виду, что это не изолированное понятие, а все подходы, которые позволяют увеличить продолжительность жизни кардиомиоцита. На ишемический каскад можно посмотреть с другой стороны (рис. 2): на вершине стоят клинические проявления, чуть раньше они отмечаются только на ЭКГ без ярких клинических проявлений либо Эхо-КГ, еще раньше у малосимптомных пациентов с помощью радионуклидных методов исследования можно увидеть нарушения на уровне клеток. Но в действительности перфузионные нарушения, которые лежат в основе, сразу сопровождаются развитием метаболических нарушений, т. е. применение метаболической терапии у пациентов актуально гораздо раньше развития ярких клинических проявлений.

Вопросу, почему необходима кардиопротекция, посвящено множество работ. Исследование, опубликованное в европейском журнале «Сердце» в 2004 г., показало, что, несмотря на инвазивное и медикаментозное лечение, 62% пациентов с ИБС оценивают качество своей жизни как неудовлетворительное или плохое, только 17% не испытывают приступов стенокардии, у 50% на протяжении недели дважды или чаще возникают приступы в состоянии покоя. Таким образом, применение метаболической терапии способствует улучшению качества жизни пациента, и ее задача – быть «помощником» больших гемодинамических подходов, которые главенствуют сегодня. Главная же задача кардиопротекторов – повысить эффективность утилизации кислорода тканями в условиях ишемии.

При изучении механизма действия кардиопротекторов возникла гипотеза об эффективности метаболической терапии. Она основывается на существовании в клетке 2 основных источников энергии: глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК).

Как известно, глюкоза – самый «быстрый» источник энергии, причем наиболее эффективным путем ее утилизации является аэробный гликолиз (утилизация 1 молекулы глюкозы в этой фазе гликолиза сопровождается продукцией 36 молекул АТФ). Однако в условиях недостатка кислорода (ишемии) происходит переключение метаболизма на путь анаэробного гликолиза, менее эффективного (из 1 молекулы глюкозы – 2 молекулы АТФ), не позволяющего клетке активно выполнять функции в

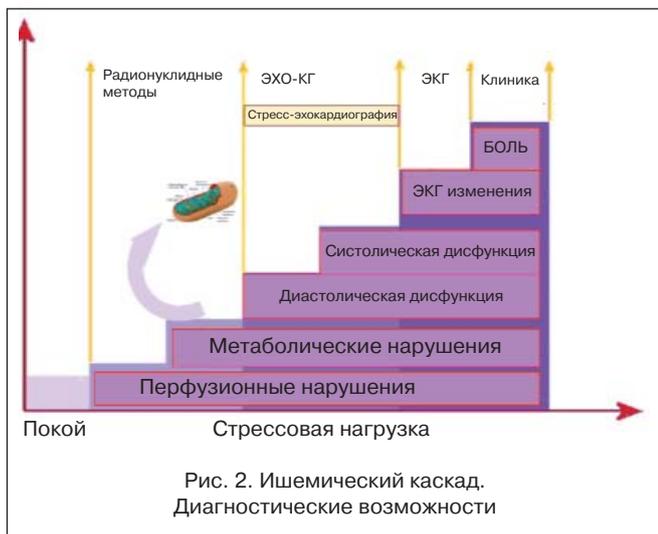


Рис. 2. Ишемический каскад. Диагностические возможности

полном объеме, но поддерживающего метаболизм глюкозы (рис. 3а).

Для того, чтобы глюкоза вступила в цикл Кребса и образовалась АТФ, необходимо наличие молекулы пирувата. Антагонистом пирувата в клетке является лактат (если мало пирувата – много лактата, и наоборот). Существует единственный препарат, активирующий превращение лактата в пируват – это Тиотриазолин. Тиотриазолин стимулирует лактатдегидрогеназу в направлении образования пирувата из лактата, что, во-первых, устраняет лактат-ацидоз и нормализует внутриклеточный pH, во-вторых, стимулирует работу цикла Кребса за счет увеличения количества пирувата. Кроме этого, Тиотриазолин стимулирует глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназу и ряд других ключевых ферментов гликолиза, что позволяет называть его прямым активатором гликолиза.

Остальные метаболические препараты, представленные на рынке, влияют на другую часть метаболических каскадов, в которых задействованы СЖК (рис. 3б).

Для поступления СЖК в цикл Кребса и образования АТФ нужен кислород, поскольку расщепление СЖК – это процесс бета-окисления, именно после этого СЖК становятся энергетически активным субстратом. При недостатке кислорода (ишемии) процесс бета-окисления тормозится, происходит накопление недоокисленных продуктов, которые являются агрессивным субстратом. Имея нестойкую химическую структуру, недоокисленные продукты пытаются присоединить электроны, встроиться в состав митохондрий, цитоплазматического ретикулума и других структур, запуская механизм гибели клетки.

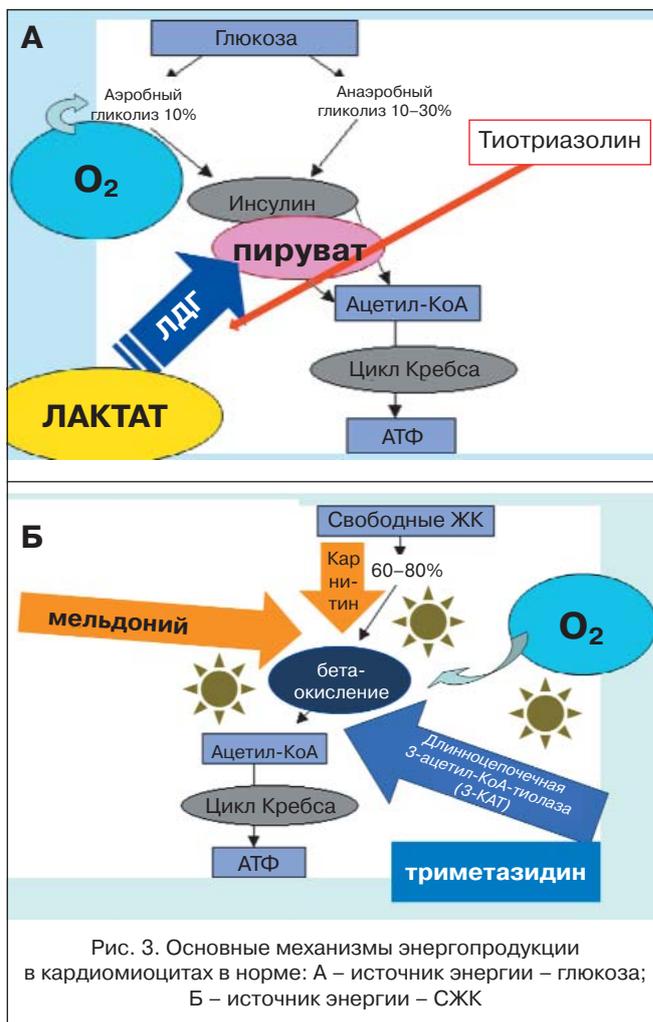


Рис. 3. Основные механизмы энергопродукции в кардиомиоцитах в норме: А – источник энергии – глюкоза; Б – источник энергии – СЖК

На сегодняшний день большое количество препаратов оказывают энергетическую поддержку именно в этом сегменте – при метаболизме СЖК.

Специалисты в области спортивной медицины знают, что в спортивном питании часто применяется карнитин, который максимально открывает возможности поступления СЖК в клетку, что приводит к улучшению метаболизма в присутствии кислорода. Однако при ишемии в результате увеличения поступления СЖК в клетку повышается и количество недоокисленных продуктов, и клетка подвергается агрессивному воздействию продуктов бета-окисления.

Точка приложения другого препарата, мельдония, – также транспорт СЖК внутрь клетки, т. е. попытка улучшения метаболических процессов в ней. Наиболее широко использующийся на сегодня триметазидин блокирует фермент, катализирующий процесс бета-окисления, в результате чего окисление идет медленнее, поэтому в условиях дефицита кислорода в клетке накапливается меньше продуктов бета-окисления.

Тиотриазолин действует и с этой стороны каскада, однако механизм отличается. В структуре препарата содер-

Состояние здоровья	до начала лечения		после курса лечения	
	%	N	%	N
Отличное	1,4*	116	3,7*	298
Очень хорошее	3,6*	299	11,3*	911
Хорошее	20,4*	1680	51,7*	4186
Посредственное	54,7*	4495	29,2*	2365
Плохое	19,8*	1628	4,1*	332
Итого	100	8218	100	8092

Рис. 4. Оценка состояния здоровья пациентом до и после курса лечения

Оценка состояния здоровья	до начала лечения		после курса лечения	
	%	N	%	N
Значительно лучше, чем год назад	3,4*	275	11,2*	901
Несколько лучше, чем год назад	9,7*	798	34,6*	2786
Примерно так же, как год назад	36,2	2966	36,6	2944
Несколько хуже, чем год назад	38,6*	3159	14,7*	1182
Гораздо хуже, чем год назад	12,1*	995	3,0*	240
Итого	100	8193	100	8053

Рис. 5. Изменение оценки здоровья пациентов в течение последнего года

	до начала лечения		после курса лечения	
	%	N	%	N
Совсем не мешало	14,7*	1210	38,7*	3134
Немного	28,1	2306	34,7	2811
Умеренно	37,3	3065	22,2	1802
Сильно	17,4*	1425	3,8*	308
Очень сильно	2,5*	206	0,6*	49
Итого	100	8212	100	8104

Рис. 6. Негативное влияние физического и эмоционального состояния пациента на возможность проводить время с семьей, друзьями, в коллективе

жится тиольная группа – акцептор электронов, что важно при наличии недоокисленных продуктов, которые пытаются «стабилизировать» свою структуру. Таким образом, снижается негативное влияние свободных радикалов, а также интенсивность процессов свободнорадикального окисления. Это свойство классического антиоксиданта.

В одной работе проводилось сравнение антиоксидантных свойств Тиотриазолина и эталонного антиоксиданта – витамина Е. По результатам антиоксидантный эффект Тиотриазолина превышал таковой витамина Е в 1000 раз, что заслуживает нашего внимания при назначении препарата пациенту.

Тиотриазолин начал применяться в клинической практике как гепатопротектор, но на сегодня накоплена значительная доказательная база именно для кардиологических больных.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в НМУ им. А.А. Богомольца (Киев) проводилась оценка клинической эффективности Тиотриазолина в сравнении с плацебо у 292 пациентов со стабильной стенокардией ФК II–III (2011 г.). В сравнении с плацебо в группе Тиотриазолина среднее количество приступов стенокардии в неделю уменьшилось на 46,32%, в контрольной группе – на 33,24% (различие достоверно, $p=0,028$), количество принятых таблеток нитроглицерина – на 57,94 и 47,75% соответственно ($p=0,031$). Среднее количество эпизодов ишемии за сутки уменьшилось с 6,58 в исходном состоянии до 4,85 на заключительном визите в основной группе и с 4,74 до 3,9 – в контрольной, относительное уменьшение составило 26,36% в основной группе и 17,32% в контрольной ($p=0,008$). Доля пациентов с достаточной эффективностью в основной группе составила 42% (95% ДИ: 34,65–51,05%), в то время как в контрольной группе – 25% (95% ДИ: 18,62–33,12%) ($p=0,003$).

Имеются сравнительные исследования Тиотриазолина с мельдонием и триметазидином, со временем будут накапливаться новые данные.

Хочу остановиться на исследованиях в Республике Беларусь, где Тиотриазолин применяется давно и успешно.

Исследования при остром коронарном синдроме (ОКС) показали, что Тиотриазолин в парентеральной форме может назначаться с первого дня заболевания. Происходило достоверное снижение смертности, связанное с уменьшением количества желудочковых аритмий, более быстрое восстановление сократительной функции миокарда. По итогам работы препарат включен в рекомендации МЗ Республики Беларусь по лечению пациентов с ОКС.

Особого внимания заслуживает крупная работа с участием 8298 пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе 5700 паци-

Мнение пациента о здоровье	до начала лечения	после курса лечения
Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	13,9*	6,3*
Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	8,4*	12,2*
Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	7,2*	3,4*
У меня отличное здоровье	3,8	5,8

Рис. 7. Динамика восприятия состояния здоровья пациентами на фоне проводимой терапии с использованием Тиотриазолина

ентов с различными вариантами ИБС. Целью работы стала оценка не только влияния эффективности Тиотриазолина в амбулаторных условиях, но и изменения качества жизни.

Доказанные эффекты Тиотриазолина – это достоверное уменьшение числа желудочковых аритмий и коррекция нарушений ритма (экстрасистолия, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, синдром слабости синусового узла). Препарат имеет точку приложения и при миокардиодистрофиях, т. к. работает как в условиях недостатка, так и достаточного количества O_2 . Кроме того, он улучшает метаболизм не только кардиомиоцита, но и клеток ЦНС, печени и т. д.

Важно, что Тиотриазолин благоприятно влиял на качество жизни, оцененное по классической методике с помощью Миннесотского опросника и Ноттингемского профиля здоровья: улучшение интегральных показателей качества жизни, увеличение показателей физической активности и повышение эмоционального фона (рис. 4–7, *-достоверное отличие).

Таким образом, хотя метаболическая терапия не увеличивает продолжительность жизни, она достоверно повышает ее качество.

При назначении Тиотриазолина важно соблюдение эффективной терапевтической дозы – 600 мг/сут. Путь введения остается на усмотрение врача. Больным с хронической ишемией рекомендуются 2 варианта терапии: курсовая (30–40 дней 2–3 р./год) и непрерывная (эффективная терапевтическая доза постоянно).

Симпозиум продолжил **профессор А.Е. Филиппов**.

Цель моего сообщения – доложить результаты последнего исследования по Тиотриазолину, которое проходило в 5 клинических центрах, в том числе в центрах



Рис. 8. Схема лечения

РФ. Это основные результаты международного клинического исследования по оценке эффективности и переносимости лекарственных средств Тиотриазолин (таблетки) и триметазидин-ратиофарм (таблетки) пациентами с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК. Исследование выполнено корректно по всем критериям GCP. На рисунке 8 представлена общая схема исследования: всего 110 человек, разделенных случайным образом на 2 группы по 55 человек каждая.

Главный критерий оценки эффективности – увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении нагрузочного теста (ВЭМ) по протоколу R. Bruce к окончанию курса лечения у пациентов основной и контрольной групп. Это стандартная, по сути, унифицированная конечная точка исследования, когда речь идет об эффективности антиангинальной терапии.

Второстепенные точки – это увеличение продолжительности физической нагрузки при проведении ВЭМ к окончанию курса лечения на 1 мин и более (1), уменьшение количества приступов стенокардии (2) и количества потребляемых таблеток нитроглицерина (3).

В таблице 1 приведена категориальная шкала по оценке общей переносимости, которая оценивалась в баллах по 3 категориям: хорошая, удовлетворительная, неудовлетворительная.

Результаты исследования

По возрасту, полу, «большим» сосудистым факторам риска, продолжительности выполняемой физической нагрузки на момент включения в исследование и на

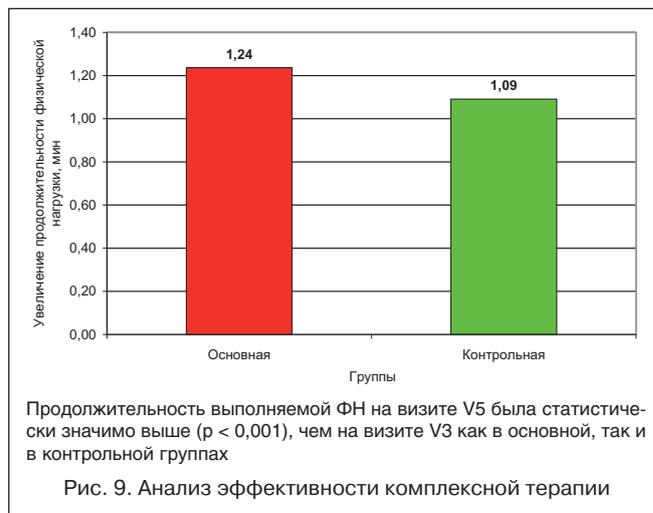


Рис. 9. Анализ эффективности комплексной терапии

Таблица 1. Категориальная шкала оценки общей переносимости

Категория	Описание категории
Хорошая	При объективном обследовании в динамике не выявляются какие-либо патологические изменения или клинически значимые отклонения, данные лабораторного обследования достоверно не изменяются и не выходят за пределы нормы, пациент не отмечает проявления нежелательных реакций
Удовлетворительная	При объективном обследовании в динамике выявляются незначительные изменения, которые носят преходящий характер и не требуют изменения схемы лечения и проведения дополнительных медицинских мероприятий, и/или данные лабораторного обследования незначительно отклоняются от пределов нормы, и/или наблюдаются незначительные нежелательные реакции, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены лекарственного средства
Неудовлетворительная	При объективном обследовании в динамике выявляются патологические изменения, требующие отмены лекарственного средства и проведения дополнительных медицинских мероприятий, и/или данные лабораторного обследования претерпевают клинически значимые негативные изменения, что влечет за собой необходимость дополнительного обследования, и/или имеет место нежелательная реакция, оказывающая значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующая отмены лекарственного средства и применения дополнительных медицинских мероприятий

момент начала терапии, количеству приступов стенокардии и принятым таблеткам нитроглицерина значимых ($p > 0,05$) различий между группами не получено.

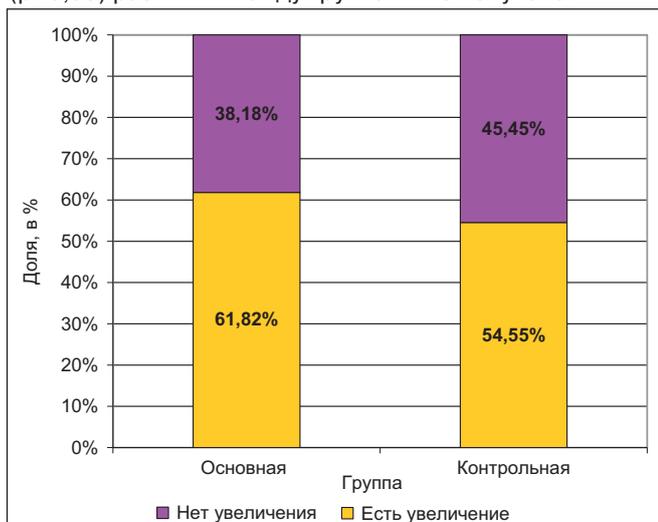


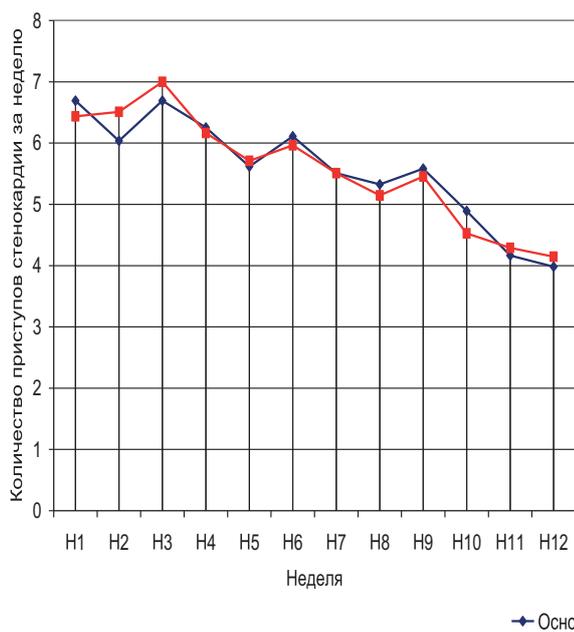
Рис. 10. Распределение пациентов по критерию «увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки на 1 мин и более»

Первый важный результат был получен по главному критерию – продолжительности выполняемой ФН. При ВЭМ на визите 5 она была статистически значимо выше, чем при рандомизации в обеих группах (рис. 9). Поскольку триметазидин можно рассматривать как определенный «стандарт» цитопротективной терапии (препарат на рынке лекарственных средств более 30 лет), его использование в качестве препарата сравнения представляется вполне логичным. В обеих группах продолжительность выполняемой физической нагрузки на конечном этапе исследования возросла. В основной группе результаты оказались даже несколько выше.

При анализе вторичных точек доказано, что по эффективности препарат Тиотриазолин не уступает препарату триметазидин – по критерию «увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки на 1 мин и более» (рис.10).

Выявлено достоверное снижение количества приступов стенокардии и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю (количество приступов, как следует из представленных графиков, в обеих группах было изначально достаточно большим – в среднем по 7 в обеих группах). В обеих группах значимые различия были получены с 7-й недели от начала терапии (рис. 11). В целом снижение составило около 40%, что позволяет

Динамика количества приступов стенокардии за неделю



Динамика количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю

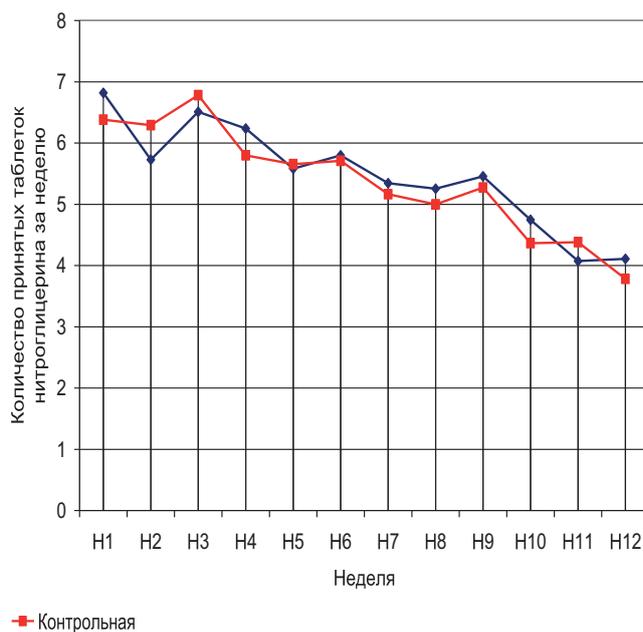


Рис. 11. Анализ эффективности по количеству приступов стенокардии и количеству принятых таблеток нитроглицерина за 1 нед.

Таблица 2. Перечень нежелательных явлений в ходе КИ

РН	Группа*	Описание	Дата начала	Дата окончания	Исход	Связь с исследуемым препаратом	Серьезная?	Степень тяжести	Медикам. лечение
008	2	Синусовая брадикардия	08.01.2013	19.03.2013	Разрешилось	Отсутствует	Нет	Легкая	Нет
008	2	Острая респираторная инфекция	03.03.2013	15.03.2013	Разрешилось	Отсутствует	Нет	Умеренная	Да
017	1	Гипергликемия	01.03.2013	17.04.2013	Разрешилось	Отсутствует	Нет	Легкая	Нет

* Группы: 1 – основная; 2 – контрольная. РН – рандомизационный номер пациента

считать данный результат вполне удовлетворительным.

Обязательный компонент любого исследования – анализ переносимости терапии. Процент побочных эффектов был невысок – около 3%, и они не носили характер серьезных и не были связаны с приемом препарата (табл. 2).

Полученные данные позволили сделать следующие выводы:

1. Доказана эффективность ЛС Тиотриазолин, не уступающая таковой препарата триметазидин в составе комплексной терапии пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК по главному критерию – увеличению продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении нагрузочного теста (ВЭМ) по протоколу R. Bruce.

2. Доказана эффективность ЛС Тиотриазолин, не уступающая таковой препарата триметазидин в составе комплексной терапии пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК по второстепенным критериям: увеличению продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении ВЭМ к окончанию курса лечения на 1 мин и более; уменьшению количества приступов стенокардии за 12-ю нед. в сравнении с 4-й нед.; уменьшению количества потребляемых таблеток нитроглицерина для купирования приступов стенокардии за 1 нед. к окончанию курса лечения.

3. Показаны хорошая переносимость и безопасность курсового применения (8 нед.) ЛС Тиотриазолин в суточной дозе 600 мг для лечения ИБС, стабильной стенокардии напряжения II–III ФК.

Приступая к обсуждению полученных результатов, я хотел бы вернуться на десятилетие назад и остановиться на определении успешного (оптимального) антиангинального лечения больных стабильной стенокардией – это полное или почти полное устранение приступов стенокардии и возвращение к нормальной активности (стенокардия I ФК – болевые приступы только при значительных нагрузках). Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной ИБС 2006 г., в качестве терапии первой линии следует использовать бета-блокатор, который титруется до эффективной дозы. Если симптомы сохраняются, то присоединяется антагонист кальция (АКК) или пролонгированные нитраты, если симптомы сохраняются после оптимизации доз, предлагается рассмотреть проведение коронарографии и реваскуляризации миокарда. Кардиометаболическим отведена более скромная роль, они рассматриваются как препараты третьей линии, или, если буквально – «препараты метаболического действия могут быть использованы в дополнение к стандартным средствам или в качестве альтернативы при плохой переносимости» (класс IIb, уровень доказательности В). Таким образом, рекомендации-2006 нацелены на использование препаратов базисной терапии с гемодинамическим эффектом.

Хотелось бы вернуться еще на 1 год назад, в 2005 г., когда были опубликованы результаты большого фармакоэпидемиологического исследования ATP SURVEY. Это исследование значимо еще тем, что среди более чем 7 тыс. пациентов 1500 – из 17 регионов РФ. Я ограничусь одним вопросом, на который отвечало данное исследование: какова терапия стабильной стенокардии в реальной клинической практике? Как видно по представленным данным, антиангинальная терапия ИБС назначалась почти всем (98% больных). При этом только 22% из них получали монотерапию ББ или АК, остальные – комбинированную терапию в различных хорошо известных нам сочетаниях.

Как свидетельствуют результаты исследований (TIBET, IMAGE, CESAR и др.), при использовании жестких критериев эффективности комбинированная терапия препаратами со сходным механизмом действия во многих случаях не дает заметного прироста эффективности по сравнению с монотерапией. Это первый аспект.

Другой аспект – как отмеченная терапия влияла на частоту приступов. Показано, что у 63% больных стенокардией отмечается более 5 приступов стенокардии в неделю. Между тем хорошо известно, что наличие приступов стенокардии является основным фактором, снижающим качество жизни таких больных.

Кроме того, результаты исследования TIBBS показывают, что при такой частоте приступов стенокардии риск развития инфаркта миокарда, инсульта и внезапной смерти в 2 раза выше, чем в группе пациентов, у которых их менее 5 в неделю.

Наконец, третий аспект – профиль безопасности. Не секрет, что добавление второго и, особенно, третьего препарата гемодинамического действия нередко сопровождается усилением нежелательных эффектов, например, чрезмерным снижением АД, выраженной брадикардией или нарушением атриовентрикулярного проведения.

За прошедшее десятилетие взгляд на антиангинальную терапию стабильной ИБС претерпел определенную эволюцию, что связано, в первую очередь, с ростом доказательной базы триметазидина и ранолазина, не обладающих системными гемодинамическими эффектами. Хотелось бы особо обратить внимание на 2 позиции. Во-первых, рекомендации 2013 г. рассматривают использование отмеченной группы препаратов в качестве второй линии терапии. Во-вторых, «с учетом сопутствующей патологии/переносимости возможно применение препаратов второй линии в качестве лекарств первой линии у отдельных пациентов» (класс I, уровень доказательности С). Дважды годами ранее в рекомендациях NICE-2011 также появилась важная строчка: «Использование в качестве цели лечения уменьшения симптомов стенокардии более приемлемо, чем достижение определенной ЧСС». А это значит, что научные исследования в этой области имеют большую актуальность.

Я хочу сослаться на исследование, о которых говорила Марина Александровна. Доказательная база по Тиотриазолину впечатляет. Но мне еще импонирует наличие доклинических исследований. На экспериментальной питуитрин-изадриновой модели инфаркта миокарда было показано, что Тиотриазолин повышает уровень эндогенного гликогена и уменьшает содержание СЖК – а это переключение метаболизма с СЖК на глюкозу; уменьшает концентрацию лактата и увеличивает концентрацию пирувата – это доказательство компенсаторной активации анаэробного гликолиза; увеличивает концентрацию цитохром-с-оксидазы (антиоксидантный эффект). Примечательно, что у животных, получавших рибоксин, отмеченные эффекты отсутствовали.

Если говорить о клинических испытаниях Тиотриазолина, я бы выделил исследование 1989 г., проходившее в Военно-медицинской академии, когда проводилась клиническая апробация препарата как антигипоксанта и цитопротектора.

Таким образом, результаты исследований, выполненных ранее, а также данные, полученные в последних работах, позволяют сделать заключение о целесообразности более активного использования Тиотриазолина в комплексной терапии пациентов с клиникой стенокардии. ▲

Профилактика кардиоваскулярных рисков у молодых пациентов с ожирением

К.м.н. Е.В. Корнеева

БУ ВО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры»
 БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 1»

Для цитирования. Корнеева Е.В. Профилактическое влияние орлистата на кардиоваскулярные риски у молодых пациентов с ожирением // PMЖ. 2015. № 27. С. 1644–1648.

Введение

В настоящее время распространенность ожирения во всем мире очень быстро растет, достигая при этом эпидемических показателей и являясь одной из наиболее значимых проблем медицины. Ожирение ассоциировано с большим числом кардиометаболических факторов риска и/или заболеваний, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), метаболический синдром, сахарный диабет (СД) 2-го типа. При этом у пациента с ожирением имеется сочетание различных патологических состояний и факторов риска [1]. В настоящее время доказано, что центральное ожирение является более значимым фактором для развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чем увеличение ИМТ во многих этнических группах в странах мира [2]. Прибавка массы тела на 5—8 кг увеличивает вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ) и смертность от ИБС на 25% [3]. Однако при модификации факторов риска путем снижения массы тела на 10 кг значительно изменяются АД (-10 мм рт. ст.), общий холестерин (ОХС) (-10%), липопротеиды высокой и низкой плотности: ХС ЛПВП (+8%), ХС ЛПНП (-15%), триглицериды (ТГ) (-30%), уровень глюкозы натощак (-50%) [4]. При этом при снижении массы тела на 10% (5–10 кг) в течение 6 мес. смертность от сердечно-сосудистых осложнений уменьшается на 9% [3].

Для снижения кардиоваскулярного риска у пациентов с ожирением необходим комплексный подход, включающий в себя немедикаментозные и медикаментозные методы лечения. Необходимость коррекции массы тела и удержания ее в пределах нормы несомненна. Формирование пищевого поведения, приверженность к физической нагрузке являются обязательными компонентами лечения пациентов с ожирением [5]. Нередко возникает необходимость использования в лечении медикаментозных методов ожирения при избыточной массе тела (ИМТ \geq 30) и/или при ИМТ \geq 27 в сочетании со связанными с ожирением патологическими состояниями [1].

Одним из препаратов, применяемых для лечения ожирения, является препарат периферического действия орлистат, обладающий ингибирующим действием на желудочно-кишечные липазы. Препарат тормозит расщепление и всасывание около 30% жиров пищи, одновременно уменьшая количество жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишечника, растворимость и последующее всасывание холестерина. К положительным моментам приема препарата можно отнести отсутствие системных эффектов, неспособность накапливаться в организме [1].

Цель данной работы – оценить эффективность применения орлистата (Ксеналтен) у молодых пациентов с ожирением с целью снижения риска развития ССЗ.

Материал и методы

На базе БУ «Клиническая городская поликлиника № 1» г. Сургута в течение 3 лет обследовано 189 женщин и мужчин с ожирением в возрасте 18–44 лет. Среди пациентов было 107 женщин, средний возраст которых составил 31,23 \pm 0,85 года, и 82 мужчины, средний возраст – 42,2 \pm 0,38 года. Группу сравнения составили 34 здоровые женщины и 31 здоровый мужчина (средний возраст – 39,21 \pm 0,46 года). Всем пациентам проведены антропометрическое исследование (масса тела, ИМТ, объем талии (ОТ), исследование липидного обмена (ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), ТГ, углеводного обмена (уровень глюкозы натощак, пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ), измерение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в дневное время, пульсового АД (ПАД), суточного индекса (СИ), оценка состояния сосудистой стенки (толщина комплекса интима-медиа (КИМ), систоло-диастолического соотношения (S/D), времени ускорения (АТ) и индекса ускорения (АИ), которые характеризуют скорость распространения пульсовой волны кровотока.

В исследовании не участвовали беременные, пациенты со злокачественными заболеваниями и субкомпенсированными и декомпенсированными патологическими состояниями.

Разработанные индивидуальные планы лечения включали медикаментозные и немедикаментозные методы терапии [1]. Всем пациентам были даны рекомендации по рациональному питанию (умеренно гипокалорийная диета с ведением дневника питания); рекомендации по физической нагрузке (ежедневная ходьба от 3 до 9 км, индивидуальная аэробная нагрузка до 30 мин в день). При отсутствии эффекта в течение 3 мес. рекомендовано применение орлистата (Ксеналтен® производства ЗАО «ФП «Оболенское», Россия) внутрь по 1 капсуле 120 мг 3 р./сут во время каждого приема пищи или не позднее чем через 1 ч после еды в течение 6–24 мес. Статистическая обработка данных проводилась с применением программы Statistica for Windows v.6.0. Различия считали достоверными при $p < 0,01$. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Результаты исследования

Все обследованные пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от длительности приема препарата (6, 12, 24 мес.) и степени ожирения. Динамика антропометрических данных у пациентов с ожирением представлена в таблице 1. В группе сравнения все антропометрические показатели были в норме (масса тела – 60,7 \pm 2,8 кг; ИМТ – 21,4 \pm 1,1 кг/м²; ОТ – 72,3 \pm 1,5 см). Через 3 года наблюдения средняя прибавка массы тела в группе сравнения составила 1,2 \pm 0,2 кг, увеличение ИМТ – 0,6 \pm 0,1 кг/м², ОТ – 1,5 \pm 0,1 см. Снижение массы тела от 14,5 до 20,6% было выявлено у пациентов с I и II

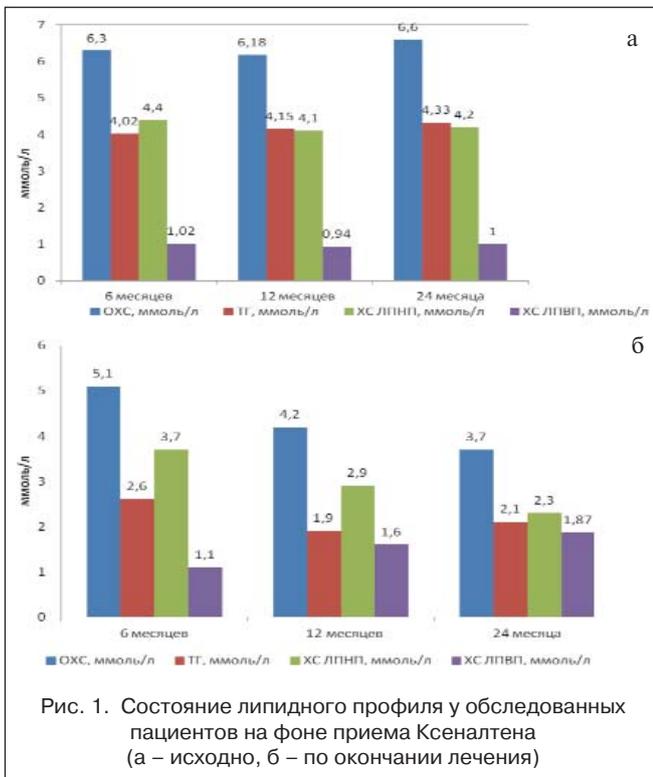
степенью ожирения во всех 3 группах. Пациенты с III степенью ожирения снизили массу тела на 21,8% при приеме Ксеналтена 6 мес., на 23,6% – 12 мес., на 35,1% – 24 мес. Уменьшение среднего значения ОТ на 15,5% отметили пациенты 1-й группы, на 14,4% – 2-й, на 16,7%

– 3-й. При этом у пациентов с III степенью ожирения, принимавших препарат 12 и 24 мес., снижение среднего значения ОТ идентично (25,9 и 26,4%) (табл. 1).

При оценке липидного профиля у женщин и мужчин контрольной группы не было выявлено отклонений средних показателей от нормальных референтных значений. Исходные значения липидов были идентичны у всех обследованных пациентов с ожирением. У пациентов, принимавших Ксеналтен в течение 24 мес., выявлены значимые различия в изменении уровня показателей липидного спектра по сравнению с таковыми у пациентов, принимавших препарат 6 мес. (рис. 1). Так, уровень ОХС в сыворотке крови у пациентов 2-й группы снизился на 32,0%, 3-й группы – на 43,9%, что превышало данный показатель на 13,0 и 24,9% у пациентов 1-й группы соответственно. Положительная динамика наблюдалась в оценке ТГ (на 35,2, 54,2, 51,5%), ХС ЛПНП (15,0, 29,3, 45,2%) соответственно. Более выраженные изменения выявлены в повышении в сыворотке крови уровня ХС ЛПВП (70,2% во 2-й и 80,0% в 3-й группах) у пациентов с ожирением, по сравнению с пациентами, принимавших Ксеналтен 6 мес. (на 7,8%) (рис. 1).

Снижение массы тела и улучшение липидного профиля на фоне проводимого лечения способствовали снижению риска ИБС. Так, у пациентов на фоне приема препарата 6 мес. соотношение ТГ к ХС ЛПВП снизилось на 40,0%, у пациентов, принимавших 12 мес., – на 73,1%, у пациентов, принимавших 24 мес., – на 74,1% (рис. 2).

Среди обследованных пациентов до начала исследования СД 1-го типа страдали 12 (6,3%) человек, из них 4 женщины (3,7%) и 8 мужчин (4,2%). Нарушение толерантности к глюкозе было выявлено у 114 пациентов



Параметры	I степень ожирения, n=86		II степень ожирения, n=72		III степень ожирения, n=31	
	Исходно	По окончании приема	Исходно	По окончании приема	Исходно	По окончании приема
Прием до 6 мес.						
	n=47		n=12		n=5	
Масса тела, кг	97,66±1,56 (82,3-101)	80,90±1,73 (76,3-100)	107,43±2,19 (94,1-115)	89,17±0,95* (88,2-109)	124,6±9,36 (102,5-131)	97,41±5,05* (86,3-124)
ИМТ, кг/м ²	34,12±0,1 (32,5-34,5)	27,69±0,36 (22,3-34,2)	37,18±0,22 (36,2-39,7)	29,19±0,26 (27,1-38,5)	42,05±0,5* (40,1-46,2)	33,38±2,54 (32,6-44,1)
ОТ, см	89,19±1,2 (83,5-94,6)	73,29±0,18 (72,4-85,6)	95,32±1,29 (93,1-104,6)	87,25±0,15 (82,2-90,2)	115,9±11,2 (113,5-144,6)	92,36±0,55 (90,4-122,6)
Прием до 12 мес.						
	n=21		n=32		n=9	
Масса тела, кг	94,34±1,45 (76,4-98)	76,14±0,76 (73,4-97)	110,51±6,24 (97,3-119)	92,11±5,15* (81,2-94)	129,6±10,52 (98,3-129)	99,02±8,11 (89,5-109)
ИМТ, кг/м ²	35,67±0,72 (28,5-41,5)	29,27±0,15 (26,7-43,2)	36,56±0,10 (35,2-39,2)	31,01±0,57 (27,8-35,5)	43,27±3,54 (41,6-48,4)	36,55±4,04 (33,2-38,2)
ОТ, см	83,93±1,05 (76,8-88,9)	77,12±0,05 (69,4-79,1)	97,26±4,05 (92,3-107,2)	88,31±2,51 (84,2-92,6)	123,1±14,5 (120,5-152,6)	91,22±0,45 (89,1-142,2)
Прием до 24 мес.						
	n=18		n=28		n=17	
Масса тела, кг	99,62±1,66 (86,2-95)	79,05±1,25 (79,6-95)	113,47±8,09 (101,1-139)	97,05±4,47* (95,2-119)	137,6±20,52 (108,2-139)	89,15±4,21* (87,2-100)
ИМТ, кг/м ²	34,07±0,72 (28,5-34,5)	28,12±0,06* (25,7-33,2)	36,56±0,10 (35,2-39,2)	32,24±0,51 (30,6-36,2)	45,04±7,52* (40,2-47,1)	35,35±5,04 (32,1-37,1)
ОТ, см	83,93±1,05 (76,8-88,9)	75,14±0,10 (72,4-88,1)	97,26±4,05 (92,3-107,2)	84,41±5,01 (84,1-95,3)	117,2±5,5 (129,2-143,2)	86,25±5,45 (85,1-126,1)

Примечание: * p<0,01 – в сравнении между группами

клинической группы (60,3%), из них у 52 женщин (48,6 %) и 62 мужчин (75,6%).

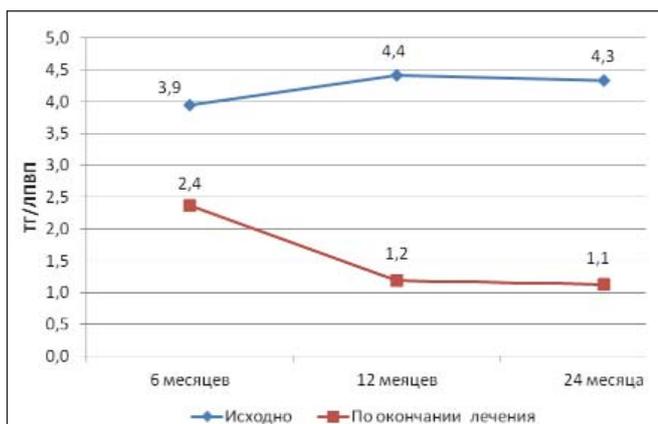


Рис. 2. Динамика риска ИБС по соотношению ТГ и ХС ЛПВП среди обследованных пациентов в зависимости от длительности приема Ксеналтена ($p < 0,001$)

Исходные средние значения глюкозы в сыворотке крови натощак у пациентов с ожирением превышали нормальные показатели на 14,1% в 1-й группе, на 6,8% – во 2-й и на 11,3% – в 3-й. Гиперинсулинемия была выявлена у пациентов с III степенью ожирения и превышала референтные значения на 62,1% и 68,7% у пациентов 2-й и 3-й групп. Снижение веса на фоне выполняемых рекомендаций по здоровому образу жизни и медикаментозному лечению коррелировало с нормализацией индекса инсулинорезистентности НОМА-IR на 15,7, 71,8 и 72,4% у 72 (63,2%) пациентов с ожирением соответственно. Более длительный прием Ксеналтена способствовал значительному снижению индекса НОМА-IR (на 56,1 и 56,7% во 2-й и 3-й группах по сравнению с группой 1) (табл. 2).

При исследовании уровней САД, ДАД, ПАД у мужчин и женщин контрольной группы не было выявлено отклонений от нормальных значений. Среди больных ожирением до начала исследования АГ страдали 14 мужчин (17,0%), что в 1,8 раза больше, чем женщин (10 человек (9,3%)). Три пациента отметили перенесенный ИМ (1,6%) и 1 пациент (0,5%) – инсульт головного мозга. Возраст пациентов на момент данных заболеваний был 39,4, 40,5, 37,8 и 40,7 го-

Таблица 2. Состояние липидного и углеводного обмена у обследованных пациентов с ожирением на фоне приема Ксеналтена ($M \pm m$)

Параметры	Группа сравнения, n=65		Прием 6 мес. n=86		Прием 12 мес., n=72		Прием 24 мес., n=31	
	Исходно	По окончании лечения	Исходно	По окончании лечения	Исходно	По окончании лечения	Исходно	По окончании лечения
ОХС, ммоль/л	3,11±0,07	3,08±0,01	6,31±0,06	5,13±0,08	6,82±0,05	4,21±0,01	6,63±0,05	3,73±0,02
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,57±0,07	3,11±0,10	4,42±0,06*	3,70±0,01	4,12±0,01	2,91±0,02	4,22±0,02	2,31±0,03
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,79±0,04	1,77±0,05	1,02±0,05*	1,10±0,01*	0,94±0,03*	1,61±0,01	1,00±0,03'	1,87±0,01'
ТГ, ммоль/л	2,26±0,08	1,98±0,06	4,02±0,04	2,61±0,02	4,52±0,01'	1,92±0,01	4,15±0,03	2,11±0,01
Глюкоза в плазме крови натощак, ммоль/л	4,4±0,01	4,1±0,02	6,4±0,01*	6,0±0,05	5,9±0,02	4,4±0,05	6,2±0,03	4,8±0,02
Глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки, ммоль/л	4,9±0,02	5,0±0,02	7,2±0,02'	6,6±0,01*	8,4±0,05	7,1±0,05	9,7±0,02	5,2±0,01'
Инсулин, натощак, мкЕД/мл	6,7±0,02	9,2±0,11	10,9±0,05	9,8±0,24	24,3±0,25	9,2±0,11	20,5±0,35	7,3±0,01*
Инсулин, после нагрузки, мкЕД/мл	7,2±0,01	20,5±0,25	16,4±0,42	10,5±0,23	39,8±0,14	20,5±0,25	48,9±0,35	15,3±0,19
НОМА-IR	1,52±0,01	1,10±0,01'	3,10±0,02	2,61±0,05	6,37±0,05	1,80±0,01'	5,65±0,02	1,56±0,04

Примечание: ' $p < 0,01$ – в сравнении между группами, * $p < 0,01$ – в сравнении с контрольной группой

Таблица 3. Показатели АД и состояние сосудистой стенки общей сонной артерии у пациентов с ожирением, принимавших Ксеналтен ($M \pm m$)

Параметры	Группа сравнения, n=65		Прием 6 мес., n=86		Прием 12 мес., n=72		Прием 24 мес., n=31	
	Исходно	По окончании лечения	Исходно	По окончании лечения	Исходно	По окончании лечения	Исходно	По окончании лечения
САД, мм рт. ст.	115±12 10±1,2	117±9,5 12±1,0	145,5±8,5 32±1,0	134,5±12,5 20±1,2	138,4±7,0 23±2,5	125,5±10,5 20±1,2*	138,5±10,0 18±3,0	127,8±12,5 22±2,0
ДАД, мм рт. ст.	77±4,0 12±0,5	78±3,5 11±0,5'	91±15,5 15±1,5	85±7,5 14±1,0*	91±10,5 14±1,5	79±5,5 11±0,5'	97±8,0 13±1,0'	86±5,0 16±1,5
ПАД, мм рт. ст.	44,0±3,5	45,5±4,0	40,4±2,7	48,6±4,2	38,2±2,1	38,5±0,5	41,4±3,4	40,5±4,0
СИ по САД, %	15,65±0,75	15,38±0,95	8,10±1,20'	12,69±1,22	4,88±0,95	6,69±0,85	7,39±1,10	11,76±0,70
СИ по ДАД, %	13,00±0,75	20,51±0,88	3,53±1,4	9,00±1,2	7,00±0,95	13,92±0,95	9,18±0,80	17,86±1,22
S/D	5,32±0,04	5,42±0,02'	4,52±0,02	4,67±0,03	4,41±0,01'	5,08±0,06	4,49±0,06	5,30±0,01*
АТ	78,92±0,05	79,42±0,03	64,65±0,07	68,52±0,06	58,47±0,07	76,42±0,05	62,57±0,04	81,68±0,08
AI	10,22±0,05	10,80±0,05	16,54±0,02	13,42±0,08	14,25±0,06	12,48±0,05	16,45±0,01*	11,25±0,01'
КИМ, см	0,67±0,15	0,71±0,10	0,82±0,16	0,80±0,15	0,83±0,15	0,80±0,15	0,90±0,15	0,84±0,15

Примечание: ' $p < 0,01$ – в сравнении между группами, * $p < 0,01$ – в сравнении с контрольной группой

КСЕНАЛТЕН®

Орлистат

Для уменьшения
и поддержания массы тела



- ✓ Физиологическое похудение без стресса и удержание достигнутого результата
- ✓ Формирование правильного пищевого поведения
- ✓ Снижение уровня холестерина в крови
- ✓ Снижение риска развития сопутствующих заболеваний
- ✓ На 40% доступнее оригинального препарата

Форма выпуска: капсулы 120 мг №21; №42; №84

Орлистат с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату по доступной цене

да соответственно. Средняя величина САД у пациентов всех групп превышала САД у здоровых людей из контрольной группы на 18,0%. За период наблюдения у пациентов 1-й группы среднее значение САД уменьшилось на 7,5%, во 2-й – на 9,3%, в 3-й – на 7,7%. Анализ двухфазного цикла АД методом подсчета СИ показал преобладание недостаточного ночного снижения АД (нон-диппер) у 107 пациентов с ожирением (56,6%). Так, среди пациентов клинических групп среднее значение СИ по САД было снижено на 51,8%. Снижение СИ по ДАД было на 49,5% ниже нормальных показателей. У пациентов на фоне проводимого лечения выявлена тенденция к улучшению суточного ритма АД. При этом СИ по САД увеличился у пациентов 1-й группы на 56,7%, 2-й – на 37,1%, 3-й – на 59,1%. Более выраженные изменения были отмечены при оценке диастолического СИ. Данный показатель увеличился на 60,8, 49,7 и 48,6% у больных с ожирением соответствующих групп.

Показатели ПАД у женщин и мужчин контрольной группы были в пределах нормы. Выявлены определенные особенности ПАД у пациентов с ожирением, имеющих АГ. У 65 (34,4%) больных отмечены низкие показатели ПАД, что указывало на перегрузку сердца. Высокие показатели ПАД встречались у 55 (30,0%) обследованных пациентов, что свидетельствует о развитии гипоксии тканей организма на фоне медленной работы сердца. На фоне проводимого лечения было отмечено повышение среднего значения ПАД на $2,5 \pm 0,03$ мм рт. ст.

При анализе соотношения S/D результаты достоверно не различались, но отмечено незначительное снижение этого показателя в клинических группах пациентов с ожирением (на 1,5, 17,1 и 15,6% соответственно). За время наблюдения у пациентов с ожирением на фоне применения Ксеналтена 6 мес. отношение S/D возросло на 3,2%, при приеме 12 мес. – на 13,1%, через 24 мес. – на 15,3%.

В группах пациентов с ожирением и контроля по показателям АТ и АІ общей сонной артерии различия были достоверны ($p < 0,01$, $p < 0,02$). АТ имело тенденцию к снижению у пациентов с ожирением: в 1-й группе – на 18,1%, во 2-й – на 25,9%, в 3-й – на 19,1%. Увеличение АТ на 9,3, 30,7, 30,5% и снижение АІ на 18,9, 12,4, 31,6% у пациентов с ожирением на фоне лечения соответственно клиническим группам свидетельствовало об улучшении эластичных свойств сосудистой стенки. При измерении КИМ различия между группой пациентов с ожирением и контрольной группой были низкодостоверны ($p < 0,14$) и в пределах нормы.

Обсуждение

Необходимость сохранения длительной приверженности рациональному питанию и здоровому образу жизни определяет использование медикаментозного лечения с применением препарата орлистат (Ксеналтен). Согласно литературным данным, снижение массы тела на фоне приема орлистата различается. Так, в течение 1 года приема масса тела у пациентов снижалась на 3–11% [6–9]. В проведенном исследовании больных с ожирением удалось достичь снижения массы тела от 14,5% в течение 6 мес. до 35,1% при 2-годичном приеме препарата. Уменьшение среднего значения ОТ было идентично у пациентов с I и II степенью ожирения, но более выраженным оказалось у пациентов с III степенью, принимавших орлистат 24 мес. (на 26,4%).

Наиболее значимые результаты были получены при исследовании липидного профиля, что подтверждается и литературными данными [10, 11]. Существенное снижение уровня ОХС было получено у пациентов, принимавших длительное время орлистат, – от 32 до 43,9%.

Уровень ТГ имел тенденцию к нормализации более чем на 54,2%. У пациентов 3-й группы снижение уровня ХС ЛПНП значительно коррелировало с повышением уровня ХС ЛПВП (на 80,0%, $r=0,72$, $p < 0,001$).

Нормализация гликемического профиля у пациентов с ожирением, принимавших Ксеналтен на фоне немедикаментозной коррекции веса, подтверждается результатами проведенного исследования и литературными данными [12, 13].

Результат анализа исследований эффективности приема различных медикаментозных препаратов для лечения ожирения показал способность Ксеналтена снижать АД у пациентов с ожирением [14]. Результаты у обследованных пациентов подтверждают положительные корреляционные взаимосвязи между снижением массы тела, уменьшением ОТ, снижением дневного АД и нормализацией ночного АД.

Заключение

1. В ходе исследования показана клинически значимая эффективность препарата Ксеналтен капсулы 120 мг (орлистат) в комплексном лечении ожирения и снижении таких параметров кардиоваскулярных рисков, как дислипидемия, АГ, инсулинорезистентность. Применение препарата помогает пациенту с ожирением сохранить готовность и приверженность лечению.

2. Использование орлистата (Ксеналтен) в медикаментозной терапии ожирения в течение 6, 12, 24 мес. позволило достичь клинически значимого снижения массы тела (от 14,5 до 35,1%) у 67% молодых пациентов с ожирением.

3. На фоне приема орлистата (Ксеналтен) в течение 6, 12, 24 мес. отмечались клинически значимое снижение уровня ОХС (от 32 до 43,9%), ТГ (>54,2%), ХС ЛПНП (на 26,3%) и повышение уровня ХС ЛПВП (на 75,2%). Статистически значимо снижался риск ИБС (на 63,3%). В группе контроля эти изменения были статистически незначимыми.

4. Снижение веса на фоне лечения с применением орлистата (Ксеналтен) способствовало нормализации гликемического профиля у 63,2% пациентов, снижению АД (до 15,0%) и нормализации ночного АД.

Литература

1. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. М., 2011. 30 с.
2. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Bautista L., Franzosi M.G., Commerford P., Lang C.C., Lushchik Z., Onen C.L., Lisheng L., Tanomsup S., Wangai P.Jr, Razak F., Sharma A.M., Anand S.S.; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study // *Lancet*. 2005. Vol. 366 (9497). P. 1640–1649.
3. Бубнова М.Г. Кардиоваскулярное «бремя» ожирения и профилактические возможности Ксеналтена // *Ожирение и метаболизм*. 2010. № 2. С. 22–27.
4. Pagotto U., Vanuzzo D., Vicennati V., Pasquali R. Pharmacological therapy of obesity // *G. Ital Cardiol (Rome)*. 2008 Apr. Vol. 9 (4 Suppl 1). P. 83–93.
5. Вознесенская Т.Г. Причины неэффективности лечения ожирения и способы ее преодоления // *Проблемы эндокринологии*. 2006. № 52 (6). С. 51–54.
6. Carlos M. Grilo, Marney A. White. Orlistat with behavioral weight loss for obesity with versus without binge eating disorder: Randomized placebo-controlled trial at a community mental health center serving educationally and economically disadvantaged Latino // *Behav Res Ther*. 2013. Vol. 51 (3). P. 167–175.
7. Rucker D., Padwal R., Li S.K., Curioni C., Lau D.C. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight updated meta-analysis // *British Medical Journal*. 2007. Vol. 335. P. 1194–1199.
8. Svendsen M., Rissanen A., Richelsen B., Rasmussen S., Hansson F., Tonstad S. Effect of orlistat on eating behavior among participants in a 3-year weight maintenance trial // *Obesity (Silver Spring)*. 2008. Vol. 16 (2). P. 327–333.

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

Комплексная терапия болевого синдрома у пациентов с диабетической полинейропатией

Д.м.н. И.В. Гурьева^{1,2}, Е.С. Марченкова¹

¹ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Минтруда России

²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Для цитирования. Гурьева И.В., Марченкова Е.С. Комплексная терапия болевого синдрома у пациентов с диабетической полинейропатией // РМЖ. 2015. № 27. С. 1649–1652.

Сахарный диабет (СД) – неинфекционное заболевание, распространенность которого достигает к настоящему моменту эпидемических масштабов. Количество больных СД к концу XX в. достигало, по разным данным, от 3% до 15% населения экономически развитых стран. В настоящее время ежегодный прирост вновь выявленных случаев заболевания составляет 6–10%, что приводит к удвоению количества больных каждые 10–15 лет, а к 2025 г. предполагается, что число больных СД достигнет 380 млн (6% от населения планеты). Контроль уровня гликемии в течение последних десятилетий значительно возрос, что привело к увеличению продолжительности жизни пациентов с СД. В то же время значительно увеличилось количество поздних осложнений СД за счет увеличения в популяции числа лиц с продолжительным анамнезом заболевания, среди которых наиболее распространенными являются диабетические невропатии.

Диабетические невропатии – результат диабет-индуцированной аксональной дегенерации толстых и тонких нервных волокон, представляющие клинически гетерогенную группу состояний, имеющих различное анатомическое распределение и подлежащую патологию.

Практически при всех формах невропатии при СД формируется болевой синдром, варьирующий по интенсивности и характеристикам в зависимости от формы диабетической невропатии и встречающийся в среднем у 20–25% пациентов.

Различия в частоте встречаемости диабетической полинейропатии (ДПН) обусловлены использованием различных критериев ее диагностики. При целенаправленном исследовании с использованием специальных средств диагностики нарушений функционального состояния периферической нервной системы (камертона, монофиламента, тип-терма) изменения разной степени тяжести обнаруживаются у 60–80% больных СД [2, 6]. По данным регистра СД по 31 региону России за 2014 г., распространенность ДПН составила 38,4% при СД 1-го типа и 19% при СД 2-го типа (данные регистра ЭНЦ РАМН).

В России по результатам исследования невропатической боли EPIC, проведенного в 2008 г., выявлено, что из всех пациентов, амбулаторно обратившихся к неврологам, 39% обращались по поводу болевого синдрома, а 18% от всех обратившихся предъявляли жалобы, характерные для проявлений невропатии [7]. Очевидно, что пациенты с невропатическими болями обращаются к врачам разных специальностей. В то же время диагностика невропатической боли зачастую представляет для врача достаточно сложную задачу. Затруднения в диагностике могут быть обусловлены различием клинических проявлений, а также отсутствием четких критериев диагностики.

Одним из самых частых симптомов ДПН является боль, которая развивается в 10–20% случаев у всех

больных СД и достигает 50% у пациентов с диагностированной полинейропатией. Наиболее часто пациенты описывают «ноющие», «стреляющие», «жгущие» боли, начинающиеся в стопах, распространяющиеся проксимально, сопровождающиеся ощущением «покалывания», «онемения», а также судорогами. Помимо данных симптомов у пациентов с невропатическими болями могут наблюдаться гипералгезия и аллодиния, усиливающиеся в ночное время и нарушающие сон. При физической активности интенсивность жалоб уменьшается, что является характерным диагностическим признаком. Со временем жалобы принимают постоянный и упорный характер. При сочетании симптомов и их значительной выраженности пациенты отмечают существенное снижение качества жизни.

Наличие невропатической боли, плохо поддающейся лечению, значительно ухудшает качество жизни больных СД, нарушает их социальную адаптацию, снижает трудоспособность. Кроме того, при наличии более высокой интенсивности пациенты зачастую не рассказывают врачу о том, что их беспокоит, и не получают соответствующего лечения.

Наибольшую интенсивность болевого синдрома пациенты, как правило, отмечают при различных вариантах ДПН, характеризующейся преимущественным поражением тонких нервных волокон (острая болевая невропатия, связанная с резкими колебаниями показателей гликемии, синдром Элленберга). Оценка интенсивности проявлений болевого синдрома может проводиться по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) или цифровой шкале Лайкерта. Интенсивность болевого синдрома при диабетической симметричной сенсомоторной полинейропатии, как правило, не выше средней степени (4–6 баллов по ВАШ), но при полинейропатии тонких нервных волокон может достигать 8–10 баллов. Также боли значительной интенсивности могут отмечаться в начале развития диабетической амиотрофии и, в редких случаях, при торакоабдоминальной диабетической радикулопатии. При компрессионных невропатиях, типичных для больных СД, болевой синдром, как правило, низкой или средней интенсивности. Также для оценки интенсивности различных симптомов невропатии используются композитные шкалы, например шкала НСС или ТСС, или НТСС-9 [16], позволяющие суммировать и градуировать выраженность различных симптомов невропатии.

Международная ассоциация по изучению боли (IASP-International Association for the Study of Pain) характеризует болевой синдром при диабетических невропатиях как «боль, возникающую как прямое следствие патологии в периферической соматосенсорной системе у больных СД». Таким образом, основной характер происхождения болевого синдрома при ДПН – это периферическая невропатическая боль, хотя комбинированные варианты с

ноцицептивными поражениями также не исключаются. По результатам различных исследований, встречаемость хронического болевого синдрома у пациентов с ДПН составляет от 3 до 26% от всех пациентов с нейропатиями.

Патогенез развития полинейропатии при СД описывается 2 теориями: метаболической и сосудистой. Однако пусковым механизмом каскада взаимодополняющих биохимических реакций, приводящих к демиелинизации и дегенерации нервного волокна, является длительная декомпенсация углеводного обмена, в которую, помимо стойкой гипергликемии, весомый вклад вносят и частые гипогликемические состояния. По данным ряда исследований, прогрессирующая демиелинизация нервного волокна и патология переднего рога серого вещества спинного мозга могут быть спровоцированы частыми эпизодами тяжелой гипогликемии [6].

В основе метаболической теории лежит активация обмена глюкозы по полиоловому пути, что приводит к повышению синтеза из глюкозы сорбитола под действием фермента альдозоредуктазы. Далее из сорбитола под действием сорбитолдегидрогеназы образуется фруктоза. При этом если в норме в сорбитол превращается только до 2% глюкозы, то в условиях хронической гипергликемии эти значения увеличиваются в 7–10 раз и могут достигать 20%. В ряде исследований показано, что активизация этого пути приводит к хронической гипоксии за счет снижения внутриклеточного образования NO, который является необходимым активатором нормального интраневрального кровотока. Таким образом, снижается скорость проведения возбуждения по нервному волокну [6, 8].

В сосудистой теории основная роль отводится увеличенному образованию конечных продуктов избыточного гликирования (advanced glycation end products, AGEs), что приводит к нарушению структуры базальной мембраны капилляров, нейрональной интеграции репаративных механизмов и аксонального транспорта. Одновременно образуется большое количество липопротеидов низкой плотности, которые накапливаются в сосудистой стенке, что приводит к пролиферации гладкомышечных клеток. На фоне активации процесса перекисного окисления липидов образуется большое количество свободных радикалов, обладающих деструктивным действием на эндотелий, а также снижается синтез простаглицлина, являющегося физиологическим ингибитором агрегации тромбоцитов и обладающего сосудорасширяющими свойствами [9].

Таким образом, вследствие сосудистых и метаболических изменений развиваются сначала обратимые функциональные поражения нервов, а впоследствии – необратимые, с существенными морфологическими дефектами нервного волокна. Поскольку в основе описанных изменений лежит гипергликемия, основным патогенетическим методом терапии ДПН является ранний интенсивный и долгосрочный гликемический контроль, что было показано во многих крупных рандомизированных исследованиях, таких как DCCT/EDIC [10].

Результаты исследования показали, что предшествующие длительные высокие показатели глюкозы могут существенно влиять на риск прогрессирования осложнений СД и даже в дальнейшем длительное поддержание удовлетворительного контроля гликемии, возможно, не снизит скорость развития ДПН. У пациентов с СД 2-го типа данный феномен, называемый «гипергликемической памятью», тем более актуален, чем позднее установлен диагноз. Существование данного феномена диктует необходимость не только длительно адекватного гликемического контроля, но и раннего введения препаратов для сокращения количества внут-

риклеточных активных форм кислорода, например альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты, что может уменьшить скорость развития и выраженность последствий отдаленных осложнений [16].

Механизм развития болевого синдрома при ДПН принципиально не отличается от механизма развития болевого синдрома при нейропатиях недиабетического происхождения. Болевой импульс возникает в результате рассогласования взаимодействий ноцицептивных и антиноцицептивных систем вследствие их поражения или нарушения функций на различных уровнях нервной системы. Возможные механизмы боли включают в себя спонтанную эктопическую активность поврежденных аксонов, формирование в участках демиелинизации патологической активности, сенситизацию болевых рецепторов, а также активную дегенерацию и атрофию аксонов, что приводит к развитию патологических взаимодействий периферических сенсорных волокон. Центральная сенситизация группы нейронов спинного мозга является результатом нейрональной пластичности, активированной первичной афферентной стимуляцией. Так, нарушение формирования потенциала действия вследствие гипергликемической гипоксии, снижение ноцицептивного порога и порога переносимости боли при гипергликемии являются определяющими факторами формирования боли. Также стойкая гипергликемия может сопровождаться преходящими нарушениями проводимости по нервным волокнам (так называемая транзиторная нейропатия). Как правило, это состояние временное, и при достижении стойкой компенсации углеводного обмена выраженность клинических симптомов постепенно уменьшается, однако развитие подобного осложнения является предпосылкой для возникновения других форм нейропатии в будущем [2, 4]. Вследствие слишком быстрой нормализации гликемии может возникнуть ишемия нерва. Одной из гипотез развития острой нейропатической боли в этом случае является феномен «обкрадывания»: быстрые изменения содержания глюкозы крови ведут к ишемии эндоневрия вследствие нарушения кровотока и открытия артериовенозных шунтов, а также изменения реологических свойств крови [24, 25].

По данным исследования DCCT, на фоне интенсивной инсулинотерапии и обеспечения компенсации углеводного обмена в течение 5 лет отмечалось снижение частоты развития нейропатии на 64%, нарушений проводимости по нервным волокнам – на 44%. Однако достижение стабильной нормогликемии в короткие сроки у пациентов с выраженной ДПН и интенсивным болевым синдромом не способствует быстрой ликвидации нейропатических проявлений. Большинству пациентов для повышения качества жизни показано дополнительное симптоматическое лечение, особенно при наличии выраженного болевого синдрома. Показаниями к началу симптоматической терапии при ДПН являются: выраженный болевой синдром (оценка интенсивности боли по ВАШ более 40 мм); нарушение сна вследствие усиления или возникновения болей в ночное время, а также снижение качества жизни и развитие депрессии. Фармакотерапевтические мероприятия при лечении ДПН предусматривают 2 направления: уменьшение интенсивности боли на 30–50% и более (симптоматическая терапия) и восстановление пораженных нервов (патогенетическая терапия). При назначении симптоматической и патогенетической терапии ДПН следует учитывать, что на фоне декомпенсации СД назначенная терапия может быть неэффективной. Своевременное и адекватное назначение патогенетической терапии (альфа-липоевая (тиоктовая) кислота, бенфотиамин, пирри-

доксин и цианокобаламин, факторы роста нервов, ингибиторы альдозоредуктазы, вазоактивные препараты) улучшают прогноз течения нейропатии, однако назначение данного вида терапии не всегда сопровождается видимым клиническим улучшением.

Таким образом, можно определить 3 принципиальных **направления терапии** болевого синдрома при ДПН:

– достижение компенсации углеводного обмена с целью исключения воздействия гипергликемии на поврежденные нервы;

– назначение вазоактивных и метаболических препаратов с целью патогенетического воздействия на периферические нервы;

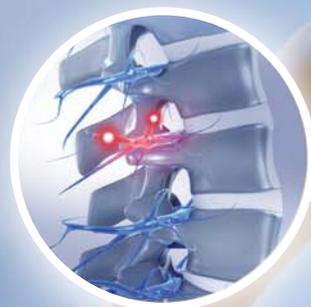
– назначение анальгетической терапии с целью блокирования болевого импульса на периферическом уровне, уровне заднего рога и в ЦНС.

Поскольку достичь и поддерживать целевые уровни гликемии удается далеко не у всех пациентов, а риск гипогликемии может существенно ограничить возможности при интенсификации сахароснижающей терапии, встает вопрос о необходимости коррекции патобиохимических процессов, индуцированных гипергликемией. Применяемая при ДПН симптоматическая терапия зачастую улучшает качество жизни пациентов, однако не воздействует на патогенетические механизмы развития, что приводит к дальнейшему прогрессированию осложнений.

Накопленные данные указывают на все более важную роль конечных продуктов гликирования (AGEs), накапливающихся в условиях гипергликемии в периферических нервах у больных СД. Улучшить нервную проводимость и восстановить нейрональное кровоснабжение можно путем применения препаратов, способствующих снижению образования и накопления AGEs. Подобной направленностью действия обладают нейротропные витамины группы В. Доказано, что тиамин (витамин В₁) ингибирует продукцию AGEs путем активации транскетолазы – фермента, ингибирующего пентозофосфатный путь метаболизма глюкозы. Введение тиамина значительно увеличивает активность этого фермента. Бенфотиамин (жирорастворимая форма тиамина) обладает наибольшей биодоступностью по сравнению с водорастворимыми формами. На фоне терапии бенфотиамином у пациентов с ДПН отмечалось снижение интенсивности в первую очередь болевого синдрома, а также других клинических проявлений нейропатии. Так, в исследовании BEDIP (BENfotiamine in the treatment of Diabetic Polyneuropathy) пациенты с полинейропатией получали терапию бенфотиамином в дозе 400 мг/сут в течение 3 нед., на фоне терапии существенно уменьшились клинические проявления полинейропатии.

Помимо тиамина для нормального функционирования нервной системы необходим витамин В₆ (групповое название 3 производных пириимидина), активная форма которого (пиридоксаль-5-фосфат) участвует в синтезе простагландина, серотонина, катехоламинов и многих других веществ, являясь коферментом более чем в 100 ферментативных реакциях, необходимых для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы и в процессе миелинизации нервных волокон. Также витамин В₆ обладает выраженной антиоксидантной активностью, сопоставимой с таковой у витаминов С и Е. Со стороны периферической нервной системы дефицит витамина В₆ приводит преимущественно к развитию симметричной сенсорной полинейропатии, проявляющейся парестезиями по типу «покалывания иголками». Чаще всего дефицит витамина В₆ не является изолированным, а сочетается с недостаточностью других витаминов группы В.

Боль в спине и шее?



Повреждение нервных волокон — причина болей в спине и шее

Лечить, а не просто снимать СИМПТОМЫ

Мильгамма®

- Уменьшает боль¹
- Терапевтическая эффективность подтверждена многочисленными исследованиями²
- Безболезненные инъекции



Рег. уд.: П № 012551/02

Мильгамма® КОМПЗИТУМ

- Способствует восстановлению нервных волокон³
- Уменьшает вероятность повторных приступов боли
- Восстанавливает физическую активность⁴



Рег. уд.: П № 012551/01



1. Камчатнов Г.Р. Применение препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум у пациентов с болью в спине // Практическому неврологу. — 2011. — Т.1. — №39. — с.120–122.
2. Beltramo et al., 2009; Hammes et al., 2003; Rabbani et al., 2009; Stirban et al., 2004; Both A.A., Khalifah R.G., Hudson B.G., 1996. European Review for medical and pharmacological sciences 2000;4: 53–58. Vitamins B12 in low back pain: a randomized, double-blind, placebo controlled study G.L. Mauro, U. Martorana, Italy; Левин О.С. «Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной ПНР». Журнал неврологии и психиатрии. №10. 2009; Данилов А.Б. «Применение витаминной группы В: новые анальгетики». журнал РМЖ 116 (специальный); Левин О.С., Махотрова Т.А. Вертеброгенная шейная радикулопатия // Журнал «Человек и лекарство-Казakhstan», №8 (24), 2013. Инструкция по медицинскому применению препарата Мильгамма от 15.09.2014 г.
3. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // Eur J Pharmacol. — 2001. — 421. — P.157–164.
4. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии // Журнал неврологии и психиатрии. — 2009. — 10. — с.30–35.

Дефицит витамина В₁₂ (цианокобаламина) проявляется преимущественно пернициозной анемией и различными неврологическими нарушениями. Иногда симптомами поражения нервной системы развиваются раньше нарушений в системе крови, а в некоторых случаях дефицита В₁₂ характерные изменения в формуле крови могут вообще отсутствовать. В основе клинических проявлений дефицита витамина В₁₂ лежат увеличение концентрации нейротоксических цитокинов в спинномозговой жидкости, накопление лактата в нейронах мозга, а также нарушение миелинизации или демиелинизация нервных волокон.

Введение цианокобаламина в систематическую терапию у пациентов с СД 2-го типа актуально даже в условиях идеальной компенсации углеводного обмена. Зачастую пациенты с впервые выявленным диабетом, получающие монотерапию метформин, у которых отсутствовала болевая и вообще какая-либо нейропатическая симптоматика в момент манифестации заболевания, с течением достаточно короткого времени отмечают формирование либо усиление болевого синдрома, а также возникновение характерных нейропатических симптомов. Связано это с развивающимся на фоне постоянного приема метформина дефицитом витамина В₁₂. По данным M.G. Wulffele, A. Kooy, P. Lehert, недостаточность витамина В₁₂ развивается приблизительно у 1 из 14 пациентов, принимающих метформин в дозе более 1500 мг/сут. Возникновение недостаточности цианокобаламина и сопутствующих клинических симптомов связано с развивающейся на фоне приема метформина мальабсорбцией [21].

Применение для лечения ДПН комбинированного витаминного комплекса – препарата Мильгамма® («ВервагФарма», Германия) (тиамин 100 мг, пиридоксин 100 мг, цианокобаламин 1000 мг, лидокаин 20 мг) улучшает функциональное и структурное состояние нервной системы за счет усиления энергетического обмена в периферических нервах, а также увеличения скорости проведения по нервным волокнам. В исследовании А.М. Вейна и А.Б. Данилова были доказаны положительные результаты коррекции функции вегетативной нервной системы под влиянием Мильгаммы® Композитум, что подтверждалось результатами кардиоваскулярных тестов при проведении кардиоинтервалографии. Эффективность бенфотиамина была подтверждена и в исследовании Strake с помощью объективного параметра – скорости проведения импульса по нерву по данным электронной миографии после 3 и 12 мес. приема бенфотиамина. Также значимым фактором было то, что во время приема препарата не отмечалось каких-либо нежелательных явлений. В эксперименте были показаны возможность бенфотиамина при включении его в процессы, происходящие при участии NO, компенсировать сосудистый и нейрональный дефицит, вызванные конечными продуктами гликозилирования, а также его благоприятное влияние на проявления автономной ДПН [17].

Терапию ДПН рекомендовано начинать с инъекционной формы Мильгаммы в течение 10–14 дней, т. к. за счет выраженного анальгетического действия пиридоксина и цианокобаламина возможно быстрое достижение болеутоляющего эффекта, что значительно облегчает симптоматику полинейропатии. В дальнейшем рекомендован переход на пероральный препарат Мильгамма композитум по 1 драже 3 р./сут в течение 2 мес., что позволит закрепить и усилить лечебный эффект. Использование комплексных нейротропных препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум при ДПН помогает значительно облегчать состояние пациентов за счет

уменьшения болевого синдрома и улучшения показателей чувствительности, воздействуя на основные звенья патогенеза полинейропатии. Назначение инъекций Мильгаммы, содержащей 1000 мг цианокобаламина, позволяет быстро компенсировать дефицит витамина В₁₂ и предупредить развитие его недостаточности у пациентов групп риска.

Литература

1. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая полинейропатия. М.: Медицина, 2002.
3. Гурьева И.В., Светлова О.В., Хлопина М.М. Болевая диабетическая нейропатия: влияние «гипергликемической памяти» на патогенетические подходы к лечению // PMЖ. 2013. Болевой синдром. С. 27.
4. Galer B.S. et al. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life // *Diabetes Res Clin Pract.* 2000. Vol. 47 (2). P. 123–128.
5. Dworkin R.H. et al. Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain // *J Pain.* 2007. Vol. 8. P. 118–126.
6. Анциферов М.Б., Комельгина Е.Ю. Диабетическая периферическая полинейропатия: патофизиология, клинические проявления, принципы лечения.
7. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли (EPIC Study). Лечение нейропатической боли // *Consilium medicum. Неврология.* 2008. № 2. С. 64–70.
8. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М., 2009. С. 58–90.
9. Ryle C., Donaghy M. Non-enzymatic glycation of peripheral nerve proteins in human diabetics // *J NeuroSci.* Mar 1995. Vol. 12 9(1). P. 62–68.
10. EDIC: The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial /Epidimiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on microvascular complications of type 1 diabetes mellitus // *J Am Assoc.* 2002. Vol. 287. P. 2563–2569.
11. Pomero F., Molinar M.A., La Selva M. et al. Benfotiamine is similar to thiamine in correcting endothelial cell defects induced by high glucose // *ActaDiabetol.* 2001. Vol. 38. P. 135–138.
12. Booth A.A., Khalifah R.G., Hudson B.G. Thiamine pyrophosphate and pyridoxamine inhibit the formation of antigenic advanced glycation end-products: comparison with aminoguanidine // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1996. Vol. 220. P. 113–119.
13. M. la Selva et al. Thiamine corrects delayed replication and decreased production of lactate and advanced glycation end-products in bovine retinal and umbilical vein endothelial cells cultured under high-glucose conditions // *Diabetologia.* 1996. Vol. 39. P. 1263–1268.
14. Haupt E., Ledermann H., Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy - a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study) // *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005. Vol. 43. P. 71–77.
15. Moallem S.A., Hosseinzadeh H., Farahi S. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice // *Iran Biomed J.* 2008. Vol. 12 (3). P. 173–177.
16. Ziegler D., Conrad F., Ulrich H., Reichel G., Schatz H., Gries F.A. and the ALADIN Study Group. Effects of Treatment with Antioxidant -lipoic acid on Cardiac Autonomic Neuropathy in NiDDM Patients // *Diabetes Care.* 1995. Vol. 20. № 3. P. 369–383.
17. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? // *PMЖ.* 2008. № 16. С. 35–43.
18. Лечение бенфотиамином. Мильгамма. Научный обзор. С. 28.
19. Mauro G.L., Martorana U., Cataldo P. et al. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2000. Vol. 4 (3). P. 53–58.
20. Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия настоящее и будущее // *Российские медицинские вести.* 2001. Т. 4. № 1. С. 35–40.
21. Wulffele M.G., Kooy A., Lehert P. et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial // *J Intern Med.* 2003 Nov. Vol. 254 (5). P. 455–463.
22. Аметов А.С., Солянова Т.Н. Преимущества бенфотиамина в лечении диабетической полинейропатии // *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии.* 2008. № 1. С. 50–55.
23. Ткачева О.Н., Вёрткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 115.
24. Прищепина А.В., Филипович А.А., Данилов А.Б. Применение витаминов группы В в терапии болевого синдрома // *PMЖ.* 2014. Болевой синдром (спецвыпуск). С. 28.
25. Строков И.А. Место нейротропных комплексов в терапии неврологических осложнений сахарного диабета // *PMЖ.* 2013. № 30. С. 1535.
26. Антонова К.В. Диабетическая полинейропатия: возможности патогенетического воздействия // *PMЖ.* 2011. № 13. С. 816.
27. Воробьева А.А. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы распространенности, патогенеза и лечения // *PMЖ.* 2009. № 11. С. 748.

Ситаглиптин в моно- и комбинированной терапии с применением метформина

Профессор А.М. Мкртумян, к.м.н. Л.В. Егшатын

МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Для цитирования. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Ситаглиптин в моно- и комбинированной терапии с применением метформина // РМЖ. 2015. № 27. С. 1653–1656.

Введение

Эпидемический характер увеличения количества пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа среди населения развивающихся и высокоразвитых индустриальных стран приводит к появлению множества серьезных проблем в системе здравоохранения. Рост популяции пациентов с СД и частоты его хронических осложнений – одна из самых актуальных проблем, с которой сегодня сталкивается мировое сообщество. Не секрет, что СД, будучи, по выражению многих, «не болезнью, а образом жизни», на самом деле – причина многих человеческих трагедий. СД 2-го типа – тяжелое и прогрессирующее заболевание с риском, эквивалентным риску сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), требующее непрерывного приема сахароснижающих препаратов и интенсификации терапии. Можно со всей очевидностью констатировать, что САГА о диабете весьма трагична:

- Слепота: каждый пятый слепой в мире.
- Ампутация конечности: каждый седьмой ампутант в мире (нетравматической причины).
- Гемодиализ: каждый третий в мире.
- АКШ и стентирование: каждый пятый в мире.

При установлении диагноза СД 2-го типа активное изменение образа жизни и терапия метформином являются первыми базовыми мероприятиями. Однако при недостаточности монотерапии возникает необходимость в комбинированной терапии для достижения поставленной цели по снижению и поддержанию гликемии [1]. Дополнительно к метформину и модификации образа жизни одобрены несколько групп препаратов. Однако нужно признать, что предложенная модель лечения СД 2-го типа не всегда эффективна и имеет побочные эффекты [2]. Препараты сульфонилмочевины (СМ) вызывают риск развития гипогликемий и увеличивают массу тела; тиазолидиндионы также увеличивают массу тела, задерживают жидкость, связаны с риском развития застойной сердечной недостаточности и переломов; побочными эффектами применения ингибиторов альфа-глюкозидазы являются вздутие живота, ощущение дискомфорта, избыточное газообразование в кишечнике и диарея [2]. Следовательно, приоритет при выборе препарата, который следует добавить пациенту при неудовлетворительной компенсации СД 2-го типа на фоне монотерапии метформином (либо назначить в качестве первого при невозможности приема метформина), остается открытым. Ясно одно: выбор должен быть отдан препаратам с минимальным побочным эффектом. Обладая рядом преимуществ (усиление глюкозозависимой активности β -клеток, низкий риск гипогликемии, подавление повышенной секреции глюкагона, способность контролировать массу тела), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) заняли достойное место в сахароснижающей терапии СД 2-го типа [3, 4]. Было показано, что иДПП-4 превосходят тра-

диционные пероральные сахароснижающие препараты в плане эффективности и переносимости [5–8].

В алгоритме Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов инкретины впервые отнесены к препаратам первого ряда в тех случаях, когда имеется высокий риск гипогликемии [2]. В 2011 г. группа экспертов Российской ассоциации эндокринологов определила возможности применения препаратов из группы иДПП-4 и аГПП-1 в дебюте СД 2-го типа в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими сахароснижающими средствами в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [9]. Таким образом, из-за оптимального сочетания эффективности и безопасности иДПП-4 наряду с метформином внесены в национальные и международные рекомендации как препараты для старта терапии СД 2-го типа. Ингибиторы ДПП-4 также являются препаратами 2-й и 3-й линии в случае, если не назначались ранее, а также у пожилых пациентов. К преимуществам использования иДПП-4 у пожилых больных относятся однократный прием, безопасность при снижении функции почек, низкий риск развития гипогликемии.

Согласно рекомендациям по ведению пациентов с СД 2-го типа, оправданно совместное назначение сахароснижающих препаратов разных групп с взаимодополняющими механизмами действия. Благодаря влиянию на инсулинорезистентность и дисфункцию β -клеток, отсутствию риска увеличения массы тела и развития гипогликемии комбинированная терапия иДПП-4 и метформином признана наиболее рациональной. Сочетание иДПП-4 и метформина обеспечивает дополнительный сахароснижающий эффект по сравнению с монотерапией и не усиливает побочных эффектов метформина со стороны ЖКТ. Такая комбинация, возможно, способна отсрочить назначение производных СМ и старт инсулинотерапии.

В данной статье обсуждаются применение иДПП-4 ситаглиптина и его комбинации с метформином, которое улучшает исходы заболевания.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

ГПП-1 занимает центральное место среди инкретинов в поддержании нормального углеводного обмена. К его положительным эффектам относятся улучшение функции β -клеток, глюкозозависимая секреция инсулина, подавление выработки глюкагона, в т. ч. внепанкреатические свойства, такие как замедление опорожнения желудка и подавление аппетита [10]. ГПП-1 оказывает свои эффекты недолго вследствие быстрой дегидратации и потери инсулинотропного действия под влиянием сериновой протеазы – ДПП-4. Понимание роли ДПП-4 послужило основанием для создания новой группы препаратов – его ингибиторов с целью увеличения времени действия ГПП-1 [11].

Ингибиторы ДПП-4 существуют в пероральной форме, они обратимо и в небольшой степени связываются с белками плазмы (38% для ситаглиптина, 10% для вил-

даглиптина, несущественно для саксаглиптина), что обуславливает преимущественно почечный путь их выведения. Максимальная концентрация препаратов достигается менее чем через 4 ч. Ситаглиптин и вилдаглиптин обладают высокой биодоступностью (~85–87%), несколько ниже она у саксаглиптина (~67%) [12, 13].

В рандомизированном открытом исследовании изучались эффективность и безопасность иДПП-4 (саксаглиптин 5 мг и ситаглиптин 100 мг 1 р./сут, вилдаглиптин 50 мг 2 р./сут) у декомпенсированных пациентов с СД 2-го типа с уровнем HbA1c 7,5–10%, получавших лечение метформином и другим сахароснижающим препаратом (глимеириид, акарбоза или пиоглитазон). В конце исследования наблюдалось снижение уровней HbA1c, гликемии натощак и постпрандиальной гликемии во всех группах (саксаглиптин vs вилдаглиптин vs ситаглиптин: HbA1c: -1,2 vs -1,3 vs -1,1%; гликемия натощак: -1,8 vs -2,4 vs -1,5 ммоль/л; постпрандиальная гликемия: -3,4 vs -3,7 vs -3,2 ммоль/л). Разница в снижении уровней HbA1c и постпрандиальной гликемии в группах была незначительной. Доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c <7%, была одинаковой в группах (саксаглиптин – 59%, вилдаглиптин – 65%, ситаглиптин – 59%). Во всех группах наблюдалась мягкая гипогликемия (саксаглиптин – 6%, вилдаглиптин – 2%, ситаглиптин – 3%). Существенных различий по нежелательным явлениям среди групп не было. Таким образом, показано, что глиптины отличаются аналогичным гликемическим контролем и частотой побочных эффектов [14].

Ситаглиптин

Ингибиторы ДПП-4 имеют доказанную активность в отношении контроля гликемии, не вызывают тяжелых побочных эффектов и не истощают резервы поджелудочной железы. Исследования по влиянию иДПП-4 на возможность предотвращения утраты функции β-клеток носят обнадеживающий характер. Экспериментально выявлено, что у саксаглиптина и ситаглиптина сходное улучшение гликемического контроля и массы β-клеток у мышей на диете, богатой жирами, наблюдалось после введения стрептозотоцина [15]. Такие свойства помогают наиболее эффективно использовать его у пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа.

В 12-недельном исследовании, при котором изучался сахароснижающий эффект ситаглиптина, применение препарата в дозе 100 мг 1 р./сут приводило к снижению уровня HbA1c в среднем на 0,6% по сравнению с группой плацебо (p<0,001) [16]. Наблюдаемое различие было тем больше, чем был выше исходный уровень HbA1c. При исходном уровне HbA1c менее 7% снижение составило -0,4%, при уровне 7–8,5% – -0,6%, а при уровне HbA1c 8,5–10% – -0,8%.

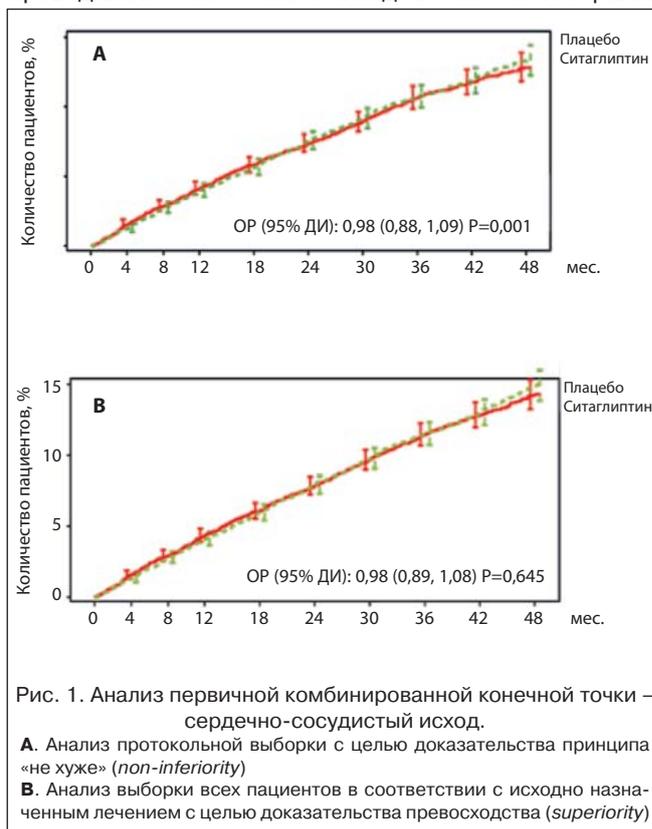
В последние годы резонанс получили результаты некоторых исследований с применением препаратов, часто используемых у больных СД (сахароснижающих, гиполипидемических, снижающих массу тела), вследствие неожиданного выявления нежелательных эффектов, в т. ч. ССЗ. Этим обусловлена необходимость взвешенной оценки безопасности новых лекарственных средств, особенно их потенциального сердечно-сосудистого риска. История с росиглитазоном в 2007 г. привела к тому, что FDA ввела новые беспрецедентные требования к доказательной базе по безопасности гипогликемических средств.

Безопасность ситаглиптина у пациентов с СД 2 в отношении риска развития ССЗ очень важна, поскольку наличие СД 2-го типа уже является независимым фактором риска ССЗ. Данные о кардиопротективных свой-

ствах иДПП-4 в целом и ситаглиптина в частности получены при ретроспективном анализе датского регистра (2007–2011 гг.), включавшего 40 028 пациентов с СД 2-го типа без предшествующего инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта [17]. Пациенты получали метформин с препаратами СМ, иДПП-4, аГПП-1 или инсулин. Было отмечено снижение доли пациентов, получавших комбинацию метформин + СМ, и увеличение доли пациентов, получавших ситаглиптин + метформин (до 61,9%). На фоне последней комбинации отношение рисков (ОР) общей смертности снизилось на 35%, сердечно-сосудистой – на 43%, комбинированных конечных точек (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистые события) – на 30%.

В рамках постерной сессии инновационных исследований на 75 научных чтениях Американской диабетической ассоциации в 2015 г. продемонстрированы результаты ретроспективного исследования по оценке риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) при применении иДПП-4 с препаратами СМ, основанного на данных, полученных в реальной клинической практике у пациентов с и без ССЗ в анамнезе [18]. При сравнении иДПП-4 и препаратов СМ у пациентов с ССЗ в анамнезе ОР составило 0,95: 95% доверительный интервал (ДИ): 0,78, 1,15; у пациентов без ССЗ – ОР 0,59: 95% ДИ: 0,38, 0,89. Таким образом, данное исследование демонстрирует отсутствие увеличения риска госпитализации по причине СН, а также других сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2-го типа, получавших иДПП-4, по сравнению с СМ, а также у пациентов в подгруппах иДПП-4.

TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) – крупное многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное с параллельными группами исследование, предусматривающее оценку сердечно-сосудистых исходов у 14 671 пациента с СД 2-го типа на фоне приема ситаглиптина 100 мг/сут по сравнению с плацебо при добавлении их к проводимой более 3 мес. антидиабетической терапии



Баланс эффективности и безопасности за счет уникального механизма действия*

Стимуляция
секреции инсулина

Уменьшение
инсулинорезистентности

Уникальный
двойной механизм действия¹
Высокая эффективность
при низком риске развития гипогликемий²
Удобная схема титрации и приема:
1 таблетка 1 раз в день¹
Экономичная форма выпуска – 90 таблеток
в одной упаковке

Амарил[®]
глимепирид

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата АМАРИЛ[®]

RU01140351

Регистрационный номер: П N015530/01-161213. Торговое название препарата: Амарил[®]. Международное непатентованное название: глимепирид. Лекарственная форма и состав: таблетки. Амарил[®] 1, 2, 3, 4 мг. 1 таблетка содержит соответственно 1, 2, 3, 4 мг глимепирида. **Фармакогруппа:** гипогликемические средства для приема внутрь группы сульфонилмочевины III поколения. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или инсулином). **Способ применения и дозы:** таблетки Амарил[®] принимают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). Начальная доза составляет 1 мг глимепирида 1 раз в день. Увеличение дозы рекомендуется проводить под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови и в соответствии со следующим шагом повышения дозы: 1 мг – 2 мг – 3 мг – 4 мг – 6 мг – (8 мг) с интервалами в 1-2 недели. Принимается перед полноценным завтраком или основным приемом пищи. **Противопоказания:** сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома и кома; повышенная чувствительность к глимепириду или к любому из вспомогательных компонентов препарата, к другим производным сульфонилмочевины или сульфаниламидам; беременность и период лактации; тяжелые нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции почек, детский возраст (отсутствие клинических данных по применению); редкие наследственные заболевания (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция). **С осторожностью:** в первые недели лечения; при наличии факторов риска для развития гипогликемии (см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата); при интеркуррентных заболеваниях; изменении образа жизни пациентов; при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; при нарушениях всасывания в ЖКТ (кишечная непроходимость, парез кишечника). **Особые указания:** в первые недели лечения может возрастать риск развития гипогликемии – требуется тщательный контроль гликемии. При особых клинических стрессовых состояниях (травма, хирургические вмешательства, инфекции с фебрильной температурой) может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** глимепирид метаболизируется цитохромом P4502C9 (CYP2C9), что должно учитываться при его одновременном применении с индукторами (например, рифампицин) или ингибиторами (например, флуконазол) CYP2C9. По взаимодействию с другими лекарственными препаратами см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** гипогликемия. **В редких случаях:** тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в эпигастрии, диарея, транзиторное повышение активности печеночных ферментов и/или щелоча, транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови; тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, панцитопения; зуд, крапивница, кожная сыпь, аллергический васкулит, фотосенсибилизация. **Передозировка:** острая передозировка, а также длительное лечение слишком высокими дозами глимепирида может привести к развитию тяжелой, угрожающей жизни гипогликемии. Как только будет обнаружена передозировка, необходимо немедленно сообщить об этом врачу. Гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов. **Код АТХ: A10BB12. Срок годности:** 3 года. **Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.**

*Слово «уникальный» относится к МНН препарата глимепирид.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата. рег. номер П N015530/01-161213. 2. Глинкина И.В. с соавт., Эффективность и безопасность свободной комбинации глимепирида и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики: наблюдательная программа Эффективная фармакотерапия. Эндокринология 2/2012: 12-16.

SANOBI DIABETES

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: (495) 721 14 00, факс: (495) 721 14 11, www.sanofi.ru

ОПТИЛАЙН
8 800 2006570

(пероральные сахароснижающие препараты ± инсулин). Медиана длительности терапии составила 3 года [19]. Первичная комбинированная конечная точка – время до сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. Вторичные комбинированные конечные точки – время до первичного события, входящего в состав первичной конечной точки, первый фатальный или нефатальный ИМ, первый фатальный или нефатальный инсульт, смерть от всех причин, госпитализация по поводу СН или сердечно-сосудистая смерть, динамика уровня HbA1c, изменение функции почек, у пациентов, не получавших инсулин исходно, – время до начала постоянной инсулинотерапии, у всех пациентов – время до начала применения следующего дополнительного препарата, обращение за медицинской помощью (например, госпитализация, амбулаторный визит).

Анализ первичной комбинированной конечной точки продемонстрировал идентичность показателей в обеих группах (рис. 1). Так, частота госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии в группе ситаглиптина составила 1,5% случаев, в группе плацебо – 1,6%. В целом компоненты первичной конечной точки зафиксированы у 11,4% пациентов в группе ситаглиптина и у 11,6% пациентов в группе плацебо. ОР составило 0,98 при 95% ДИ 0,88–1,09.

Таким образом, при анализе первичной комбинированной конечной точки ситаглиптин не уступал плацебо и не превосходил его. Аналогичный результат получен и в отношении вторичной комбинированной конечной точки (рис. 2).

В исследовании также продемонстрировано, что частота тяжелой гипогликемии не различалась в группах терапии ситаглиптином и плацебо. Польза ситаглиптина как гипогликемического препарата была подтверждена более частым началом инсулинотерапии, а также более высокой потребностью применения дополнительного сахароснижающего препарата в группе плацебо по сравнению с группой ситаглиптина.

В отличие от исследования SAVOR-Timi (саксаглиптин), где отмечено достоверное повышение показателя «госпитализация вследствие СН» (на 27%) [20], и исследования EXAMINE (алоглиптин), где отмечено недостоверное повышение данного показателя (на 19%) [21], в исследовании TECOS частота госпитализации по поводу СН не отличалась между группами ситаглиптина и плацебо.

На основании результатов исследования TECOS можно констатировать, что терапия ситаглиптином не уступает стандартной сахароснижающей терапии и не превосходит ее. Добавление ситаглиптина к сахароснижающей терапии оказалось безопасным в отношении риска развития нового сердечно-сосудистого события.

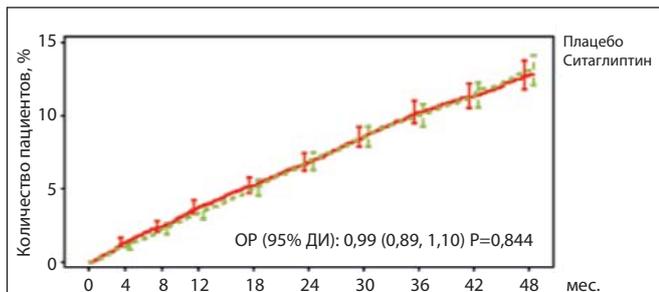


Рис. 2. Анализ вторичной комбинированной конечной точки – сердечно-сосудистый исход на выборке всех пациентов в соответствии с исходно назначенным лечением с целью доказательства превосходства (*superiority*)

Комбинация ситаглиптина и метформина

Метформин – наиболее часто назначаемый препарат в дебюте СД 2-го типа, а в дальнейшем – в комбинациях с различными сахароснижающими препаратами. Терапия метформином, кроме влияния на уровень глюкозы в плазме крови, оказывает множество других – так называемых плейотропных – эффектов на организм больного СД 2-го типа. Дополнительно к общеизвестным эффектам метформина выявлено, что он может способствовать увеличению концентрации циркулирующего в крови ГПП-1, улучшая гликемический контроль [22, 23].

Ингибиторы ДПП-4 являются идеальным партнером для метформина. Один из наиболее интересных вариантов использования иДПП-4 совместно с метформином – стартовая терапия СД 2-го типа, поскольку титровать дозу иДПП-4 легко, к тому же они не имеют дополнительных нежелательных явлений при сочетании с метформином. Такая комбинация направлена на достижение целевых значений гликемии и, возможно, способна отсрочить назначение производных СМ и старт инсулинотерапии. Показано, что добавление 100 мг ситаглиптина к терапии метформином у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии (HbA1c 7–10%) привело к значимому снижению уровня HbA1c (-0,7% по сравнению с плацебо, $p < 0,001$) [24].

С учетом фармакодинамики метформина комбинация назначается 2 р./сут, что позволяет поддерживать стабильное ингибирование ДПП-4. По данным ретроспективного анализа базы данных медицинских записей США, старт комбинированной терапии позволяет сохранить более чем на полгода достигнутый сахароснижающий эффект по сравнению со стартом с монотерапии метформином [25].

В другом исследовании продемонстрировано, что эффект комбинированной терапии, включающей ситаглиптин с метформином, и эффект препарата СМ (глимепирид) с метформином сопоставимы. Целевой показатель HbA1c $< 7\%$ был достигнут у 63 и 59% пациентов соответственно. При этом комбинация ситаглиптин + метформин способствовала снижению массы тела на 2,3 кг и частоты эпизодов гипогликемий в 6 раз (по сравнению с комбинацией СМ + метформин) [26].

Таким образом, результаты этих исследований показывают клинически и статистически значимое улучшение уровня HbA1c при комбинации ситаглиптина и метформина у пациентов с СД 2-го типа.

Заключение

Ингибиторы ДПП-4 с момента своего появления успели занять прочное место в ряду препаратов для лечения СД 2-го типа. Дополнительные преимущества этого класса препаратов: низкий риск гипогликемий, отсутствие влияния на массу тела и побочных эффектов со стороны ЖКТ. Результаты исследования TECOS подтверждают профиль сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений – отсутствие статистически достоверных различий по показателю частоты комбинированных сердечно-сосудистых событий по сравнению с традиционным лечением. Также продемонстрировано отсутствие увеличения числа госпитализаций по поводу СН по сравнению с плацебо.

Представленные данные многочисленных исследований показали, что ситаглиптин в моно- и комбинированной терапии способствует улучшению гликемического контроля, снижению потребности в инсулине, риска сердечно-сосудистых осложнений.

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



ТЕСТЫ

Из представленных вариантов ответов выберите верные.

1. При недостаточности аортального клапана рентгенологически обнаруживается:

- а) увеличение левого желудочка;
- б) расширение всех отделов дуги аорты;
- в) увеличенная амплитуда и быстрая пульсация левого желудочка и аорты;
- г) подчеркнутая «талия» сердца;
- д) все перечисленное.

2. Характерными клиническими проявлениями инфицированного эндокардита является все перечисленное, кроме:

- а) септического синдрома;
- б) тромбоэмболического синдрома;
- в) развития вновь возникшей регургитации;
- г) гепатомегалии с признаками печеночно-клеточной недостаточности;
- д) спленомегалии.

3. Электрокардиографическими признаками ишемии миокарда при выполнении пробы с физической нагрузкой являются:

- а) проходящее горизонтальное смещение сегмента ST на 1 мм и более;
- б) формирование отрицательного зубца T;
- в) появление блокады ножек пучка Гиса;
- г) появление экстрасистолии.

4. На ЭКГ интервалы между комплексами QRS соседних циклов отличаются не более чем на 0,10 с; зубцы P (в отведениях I, II, AVF) положительные перед каждым комплексом QRS. Можно предположить:

- а) ритм синусовый регулярный;
- б) ритм синусовый нерегулярный;
- в) мерцательную аритмию;
- г) ритм атриовентрикулярного соединения регулярный;
- д) ритм атриовентрикулярного соединения нерегулярный.

5. На ЭКГ продолжительность интервала PQ больше – от 0,12 до 0,20 с. Это может быть:

- а) синусовый ритм;
- б) предсердный ритм;
- в) синусовая аритмия;
- г) все перечисленное.

6. На ЭКГ продолжительность интервала PQ больше 0,20 с. Это характерно:

- а) для полной атриовентрикулярной блокады;
- б) для неполной атриовентрикулярной блокады I степени;
- в) для блокады ножек пучка Гиса.

7. На ЭКГ отрицательный зубец P располагается после преждевременного, но не измененного комплекса QRS. Это:

- а) атриовентрикулярная экстрасистола;
- б) предсердная экстрасистола;
- в) желудочковая экстрасистола.

8. На ЭКГ ритм желудочковых сокращений (QRST) неправильный, зубец P отсутствует. Это указывает на:

- а) мерцательную аритмию;

- б) желудочковую экстрасистолию;
- в) предсердную экстрасистолию.

9. На ЭКГ ритм синусовый, R-R – 0,95 с, P-Q – 0,22 с, QRS – 0,09 с. После физической нагрузки: R-R – 0,65 с, P-Q – 0,18 с, QRS – 0,09 с. Заключение:

- а) неполная атриовентрикулярная блокада I степени, обусловленная ваготонией;
- б) нарушение внутрисердечной проводимости;
- в) нарушение синоартериальной проводимости.

10. Больной, 48 лет, жалуется на боли в эпигастриальной области, слабость. Ранее боли в животе не беспокоили. На ЭКГ зубец Q в отведениях I, AVF увеличен; сегмент S-T в отведениях III, AVF приподнят над изолинией, дугобразный, переходит в отрицательный зубец T; сегмент S-T в отведениях V1-V3 ниже изолинии; в отведениях V1, V2 высокий, остроконечный зубец T. Заключение:

- а) инфаркт передней стенки левого желудочка;
- б) инфаркт нижней стенки левого желудочка;
- в) остро возникшее ущемление грыжи пищеварительного отверстия диафрагмы.

11. Достоверным критерием ишемии миокарда при выполнении велоэргометрической пробы считается:

- а) депрессия точки j более чем на 1 мм;
- б) депрессия сегмента S-T во всех отведениях менее чем на 1 мм;
- в) подъем сегмента S-T на 0,5 мм;
- г) инверсия зубца T;
- д) депрессия сегмента S-T на 2 мм и более.

12. При жалобах на загрудинные боли диагноз инфаркта миокарда можно установить при наличии следующих данных электрокардиографического исследования:

- а) ЭКГ не изменена;
- б) атриовентрикулярная блокада I степени;
- в) синусовая тахикардия;
- г) патологическое отклонение электрической оси сердца;
- д) ни в каком случае.

13. Самым ранним электрокардиографическим признаком трансмурального инфаркта миокарда является:

- а) изменение комплекса QRS;
- б) инверсия зубца T;
- в) нарушение сердечного ритма;
- г) подъем сегмента ST;
- д) появление зубца Q.

14. Прямые признаки заднего инфаркта миокарда на ЭКГ регистрируются в следующих отведениях:

- а) I, aVL, V1-V4;
- б) II, III, aVF;
- в) I, aVL, V5-V6;
- г) aVL, V1-V2;
- д) V1-V6.

15. Основным электрокардиографическим признаком трансмурального инфаркта миокарда является:

- а) подъем сегмента ST в нескольких отведениях;
- б) депрессия сегмента ST в нескольких отведениях;
- в) появление комплекса QS в двух и более отведениях;
- г) блокада левой ножки пучка Гиса;
- д) нарушение сердечного ритма.

16. Подозрение на инфаркт миокарда на фоне блокады левой ножки пучка Гиса возникает, если:

- а) длительность комплекса QRS превышает 0,12 с;
- б) отсутствует зубец Q в отведениях V5-V6;
- в) имеется комплекс QS в отведениях V1-V2;
- г) имеется комплекс QR или зазубрины в начале восходящего колена зубца R в отведениях V5-V6.

17. Электрокардиографическими признаками синдрома Вольфа – Паркинсона – Уайта являются:

- а) ширина комплекса QRS, превышающая 0,10 с;
- б) интервал P-Q 0,11 с;
- в) наличие d-волны;
- г) все перечисленное.

18. Электрокардиографическими признаками синдрома Фредерика являются:

- а) нерегулярный ритм желудочков;
- б) мерцание и трепетание предсердий;
- в) полная атриовентрикулярная блокада;
- г) все перечисленное;
- д) верно б и в.

19. Юноша, 17 лет, жалуется на избыточный вес (с 5 лет), частые головные боли. В возрасте 11–12 лет был выше сверстников. Рост – 176 см, вес – 110 кг. Лицо округлое. Розовые стрии в области живота и бедер. Половое развитие соответствует возрасту. АД – 160/100 мм рт. ст. Предположительный диагноз:

- а) болезнь Иценко — Кушинга;
- б) экзогенно-конституциональное ожирение;
- в) синдром Иценко — Кушинга;
- г) пубертатно-юношеский диспитуитаризм;
- д) гипертоническая болезнь.

20. В активной фазе акромегалии встречаются все перечисленные симптомы, кроме:

- а) укрупнения конечностей;
- б) головных болей;
- в) гирсутизма;
- г) прогнатизма;
- д) сухости кожных покровов.

21. При каких заболеваниях у больных могут выявляться стрии:

- а) болезнь Иценко — Кушинга;
- б) пубертатно-юношеский диспитуитаризм;
- в) синдром Иценко — Кушинга;
- г) вторичный гипотиреоз.

22. Симптом Бэра («грязные локти») характерен для:

- а) диффузного токсического зоба;
- б) гипотиреоза;
- в) акромегалии;
- г) болезни Иценко — Кушинга.

23. Какие изменения уровней тиреоидных гормонов и ТТГ характерны для субклинического тиреотоксикоза:

- а) T₃ — повышен; T₄ — в норме; ТТГ — в норме;
- б) T₃ — в норме; T₄ — в норме; ТТГ — подавлен (снижен);
- в) T₃ — повышен; T₄ — повышен; ТТГ — подавлен (снижен);
- г) T₃ — повышен; T₄ — повышен; ТТГ — в норме;
- д) T₃ — в норме; T₄ — повышен; ТТГ — в норме.

Ответы

1 – д. 2 – г. 3 – а. 4 – а. 5 – г. 6 – б. 7 – а. 8 – а. 9 – а. 10 – б. 11 – д. 12 – д. 13 – г. 14 – б. 15 – в. 16 – г. 17 – г. 18 – д. 19 – г. 20 – д. 21 – а, б, в. 22 – б, г. 23 – б.

ЗАДАЧИ

Задача № 1

Больная, 22 года, поступила в приемное отделение с жалобами на сонливость, выраженную слабость, похудание, жажду и увеличение мочеотделения. Вышеуказанные симптомы беспокоят в течение последних 2–3 недель.

Объективно: сознание спутанное, кожные покровы сухие, тургор кожных покровов снижен, отмечается гипотония мышц. Дыхание учащенное (до 20/мин), шумное, АД 90/60 мм рт. ст., ЧСС = 98/мин. Запах ацетона изо рта.

Укажите предполагаемый диагноз.

Задача № 2

Пациентка, 30 лет, поступила в отделение с жалобами на выраженную слабость, сухость кожных покровов, учащенное шумное дыхание, спутанность сознания, потерю массы тела и полиурию.

Считает себя больной с 27 лет, когда впервые ее стали беспокоить умеренная жажда, полиурия, слабость. Диагноз СД был установлен лишь через 1 год. На момент постановки диагноза сахарного диабета гликемия натощак – 8,4 ммоль/л, уровень HbA1c – 9,2% (норма – от 3 до 6,0%), специфических осложнений выявлено не было. ИМТ – 22, АД – 110/80 мм рт. ст. Уровень липидов крови и показатели почечной функции – в пределах нормальных значений, в анализе мочи отклонений не обнаружилось.

Семейный анамнез отягощен по сахарному диабету. У деда больной в возрасте 29 лет (ИМТ=36, ОТ/ОБ>1) был выявлен сахарный диабет; он дожил до 57 лет, находясь на постоянном лечении производными сульфонилмочевины. В возрасте 53 лет перенес ампутацию левой ноги ниже колена. Смерть наступила от острого нарушения мозгового кровообращения.

Уровень гликемии натощак при повторных исследованиях составлял 9–13 ммоль/л. Постпрандиальная гликемия (завтрак – 3–4 ХЕ) – 10,4–13 ммоль/л. Для компенсации углеводного обмена назначена интенсифицированная инсулинотерапия, по достижении нормогликемии исследована секреция инсулина. Уровень С-пептида в норме, после пробного завтрака (5 ХЕ) повышался в 1,2 раза.

С учетом семейного анамнеза пациентке был поставлен диагноз «СД молодых» (MODY), переведена на диетотерапию и препараты сульфонилмочевины. В течение последующих 2 лет состояние пациентки относительно стабильно, уровень HbA1c снизился до 6,9–7,6%, субъективные симптомы нарушения углеводного обмена отсутствовали. Больная периодически допускала погрешности в диете.

Ухудшение состояния в последние 1,5 мес., отмечены прогрессирование слабости, потеря веса (12 кг), повышение уровня гликемии в течение суток на фоне увеличения дозы принимаемого препарата и сокращения употребления углеводов.

Укажите вероятный диагноз данной пациентки.

Ответы:

Задача № 1

Сахарный диабет 1-го типа.

Задача № 2

Сахарный диабет 1-го типа в фазе декомпенсации.

РМЖ

№ 27, 2015
105066, г. Москва,
Спартаковская ул., д. 16, стр. 1
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

редакционная коллегия

и.о. главного редактора

Ж.Г. Оганезова

редакторы-корректоры

Н.А. Виленкина

Т.В. Дека

медицинские редакторы

Е.В. Каннер

А.С. Симбирцева

научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов

Проф. А.А. Баранов

Проф. Л.И. Дворецкий

Проф. Е.А. Егоров

Проф. В.Т. Ивашкин

Проф. А.Д. Каприн

Проф. Ю.А. Карпов

Проф. В.Н. Краснов

Проф. В.А. Куташов

Проф. А.Д. Макацария

Проф. Е.Л. Насонов

Проф. М.А. Пирадов

Проф. В.М. Свиштушкин

Проф. В.Ю. Сельчук

Проф. В.Н. Серов

Проф. В.В. Цурко

Проф. А.Г. Чучалин

Проф. Н.Н. Яхно

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича

Ю.В. Будыльникова

дизайн

Ю.В. Перевиспа

В.П. Смирнов

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва, Гарднеровский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 50000 экз. Заказ № 20773

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-41718 выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

*За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет*

*Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции*

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

*Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции не допускается*

Бесплатно для медицинских учреждений с условием
обязательного ознакомления с размещенной рекламой

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования
(РИНЦ)

▲ – на правах рекламы



ЗАВТРАШНИЙ
НОМЕР
УЖЕ СЕГОДНЯ
НА ВАШ



<http://www.rmj.ru/reg/>

№1 ПОТОМУ ЧТО ДОВЕРЯЮ



Первый выбор врача среди базальных инсулинов¹

Базальный аналог инсулина с опытом применения **более 10 лет**²⁻⁸

Инсулин **№1** в мире⁹


Действует 24 часа. День за днем.

Лантус® — единственный беспииковый базальный аналог инсулина с доказанным 10-летним опытом применения²⁻⁸. Действует 24 часа¹⁰. Назначается один раз в сутки¹⁰. Лантус® — наиболее часто выписываемый инсулин среди всех базальных инсулинов¹. Обеспечивает стойкий контроль гликемии с низкой частотой развития гипогликемий²⁻⁸. Более 10 лет эффективного и безопасного применения. Лантус® — инсулин № 1, потому что доверяю²⁻⁸.

1. Данные ATU 2013. 2. Gerstein H.C. et al. Diabet Med., 2006; 23: 736-742. 3. Rosenstock J. et al. Diabetes Care, 2006; 29: 554-559. 4. Aschner P. et al. Lancet, 2012; 379: 2262-2269. 5. Yki-Järvinen H. et al. Diabetologia, 2006; 49: 442-451. 6. Riddle M.C. et al. Diabetes Care, 2003; 26: 3080-3086. 7. Schreiber S.A. et al. Diabetes Technol. Ther., 2008; 10(2): 121-127. 8. DeVries J.H. et al. Diabetes, 2012; 61(Suppl. 1): A552-553. 9. Данные IMS MAT Q1 2013. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Лантус® SoloStar®, рег. удост. ЛСР-007047/09 от 19.02.2013.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛАНТУС® СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛСР-007047/09 от 19.02.13. Торговое название препарата: Лантус® SoloStar®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Лекарственная форма и состав: прозрачный раствор для подкожного введения, 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 100 МЕ (3,6378 мг), что соответствует 100 МЕ человеческого инсулина. По 3 мл препарата в картридже из прозрачного бесцветного стекла. Картридж вмонтирован в одноразовую шприц-ручку SoloStar®, 5 x 3 мл. Показания к применению: сахарный диабет, требующий лечения инсулином у взрослых, подростков и детей старше 2 лет. Способ применения и дозы: Лантус® SoloStar® следует применять только подкожно 1 раз в сутки всегда в одно и то же время. Доза препарата и время суток для его введения подбираются индивидуально. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Лантус® SoloStar® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими лекарственными средствами. При замене схемы лечения инсулинами средней продолжительности действия или длительности действия на схему лечения препаратом Лантус® SoloStar® может потребоваться коррекция суточной дозы базального инсулина, а также возникнуть необходимость в изменении сопутствующей противодиабетической терапии. Лантус® SoloStar® не следует вводить внутривенно, смешивать с другими препаратами инсулина или разводить. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет (отсутствие клинических данных по применению). Особые указания: Лантус® SoloStar® не является препаратом выбора для лечения диабетического кетоацидоза. У пациентов с нарушением функции почек, с тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может уменьшиться. Беременность и кормление грудью: к настоящему времени отсутствуют соответствующие статистические данные относительно использования препарата во время беременности. Назначение препарата Лантус® SoloStar® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови. У женщин в период кормления грудью может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты. Побочное действие: гипогликемия, наиболее часто встречающееся нежелательное последствие инсулинотерапии, может возникать, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекции может развиваться липодистрофия. Местные реакции в области введения включают покраснение, боль, зуд, крапивницу, отек или воспаление. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Передозировка: передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной гипогликемии, угрожающей жизни больного. Эпизоды умеренной гипогликемии обычно купируются путем приема внутрь быстроусвояемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, требуют внутримышечного или подкожного введения глюкозы, а также внутривенного введения концентрированного раствора декстрозы (глюкозы). Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: А10АЕ04. Срок годности: 3 года. Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru

SANOFI DIABETES 