

КАРДИОЛОГИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

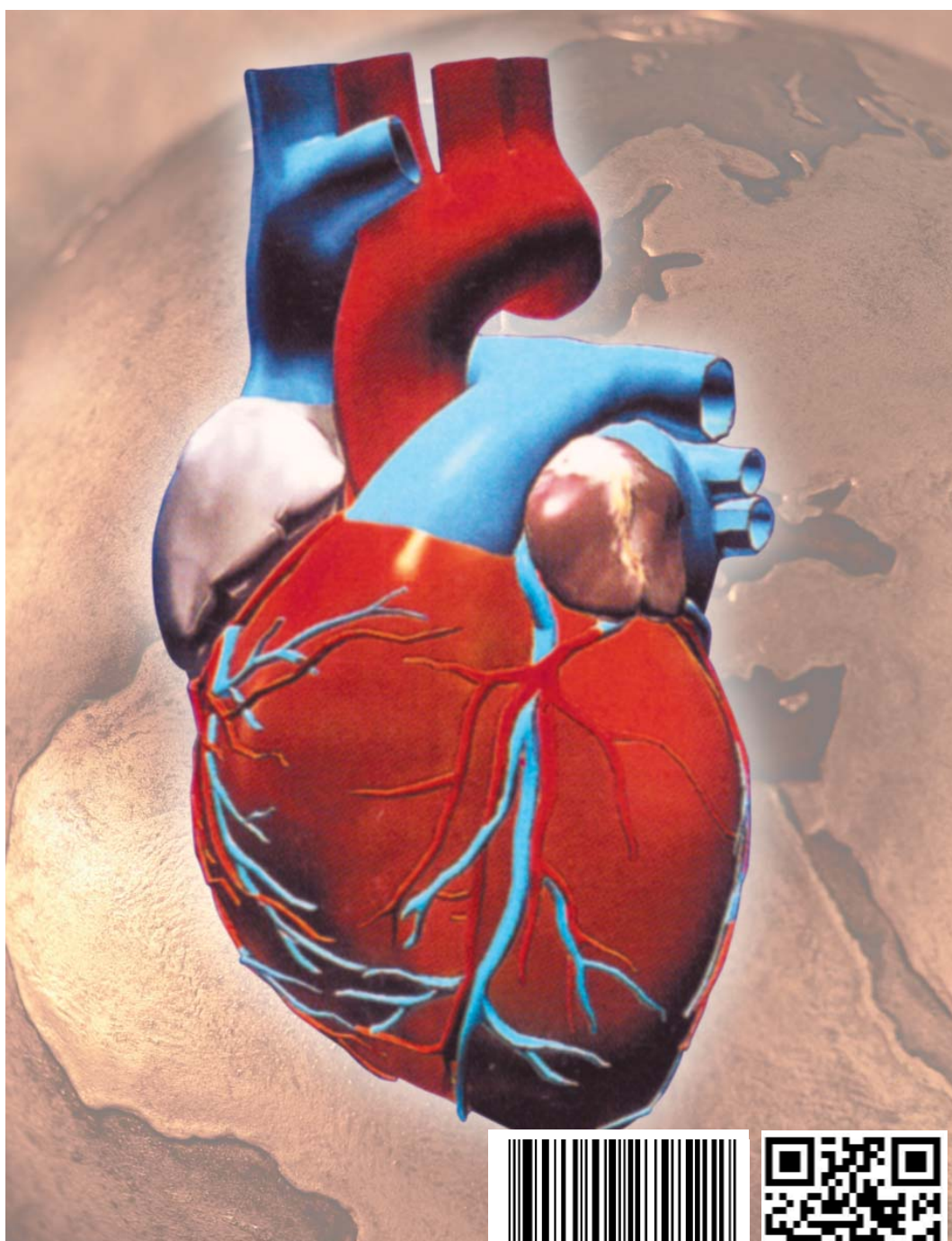
Ведение пациентов высокого риска; особенности терапии алкогольной кардиомиопатии; место антиангинальных, метаболических и гиполипидемических препаратов в практике кардиолога

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Особенности лечения гипертонической болезни у женщин в постменопаузе и у пациентов с метаболическим синдромом. Алгоритм обследования и коррекция терапии кардиологических пациентов перед хирургическими вмешательствами

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Вопросы реабилитации пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование; правила измерения артериального давления в амбулаторных и стационарных условиях



Главный редактор

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Древалъ А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, Москва

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ» по научной работе, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Редакционный совет

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ГБОУ ДПО «РМАПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва

Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарст-

венных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника МКНЦ ДЗМ, Москва

Пирадов М.А., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи по научной и координационной работе

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по научной работе, Москва

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РМЖ

№ 19, 2016

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23-41

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

В.П. Смирнов

исполнительный директор

А.М. Шутая

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

Д.О. Орлов

Е.В. Каннер

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.В. Федорова

Е.А. Шиняпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электроставская, д. 20, стр. 3

Тираж 50000 экз. Заказ № 204381

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

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт фактор – 0,584

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

30.11.2016

Содержание:

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

«Нужна ли реабилитация пациентам после коронарного шунтирования?»

Интервью с чл.-корр. РАН О.Л. Барбараш

1254

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Измерение АД на амбулаторном приеме, в стационаре и в домашних условиях: правила, проблемы и способы их решения

Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова

1257

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Гиполипидемическая и плеiotропная эффективность дженерических статинов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска в амбулаторной практике

В.П. Михин, Ю.А. Жилиева, М.А. Черныгина, Д.А. Васильева, О.Н. Суцеля

1263

Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных лекарственных форм метопролола в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Г.Г. Шехян, А.А. Ялымов, А.М. Щикота, В.С. Задонченко, С.А. Терпигорев, Т.Г. Кабанова

1271

Роль метаболической терапии в современной кардиологии

В.В. Резван, И.С. Васильева

1276

Алкогольное поражение сердца

М.А. Гуревич, Н.А. Кузьменко

1281

Ишемическая болезнь сердца и дефицит магния – звенья одной цепи

Ю.В. Попова, А.Р. Киселев

1285

Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β-адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, А.Д. Деев, от имени участников исследования КВАЗАР

1290

Ацетилсалициловая кислота в терапии сердечно-сосудистых заболеваний: постигать новое, изучая старое. Концепция хронотерапии

О.Н. Джигоева, Л.Г. Оганезова

1295

Оригиналы и генерики: есть ли проблема?

Н.Ю. Григорьева

1301

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Применение азилсартана медоксомила в комбинации с хлорталидом у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска

С.С. Давыдова

1308

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе

Ю.В. Котовская, А.В. Орлов

1312

Кардиальные риски при внесердечных хирургических вмешательствах

О.Н. Джигоева, Д.О. Орлов, П.В. Егоров, И.И. Захарова, С.И. Варенцов

1316

Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на суточный профиль артериального давления и инсулинорезистентность у пациентов с метаболическим синдромом

С.Н. Стрелкова, Л.Л. Кириченко, К.В. Овсянников, С.А. Точилкина, А.П. Королёв, В.В. Кадышев

1321

СОБЫТИЕ

Конгресс Европейского общества кардиологов (ESC)

1324

«Нужна ли реабилитация пациентам после коронарного шунтирования?»

Интервью с директором НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний чл.-корр. РАН, профессором Ольгой Леонидовной Барбараш (г. Кемерово)

Для цитирования: Барбараш О.Л. «Нужна ли реабилитация пациентам после коронарного шунтирования?» (интервью) // РМЖ. 2016. № 19. С. 1254–1256.

For citation: Barbarash O.L. Do patients need rehabilitation after a coronary bypass surgery? (interview) // RMJ. 2016. № 19. P. 1254–1256.

Вопрос редактора РМЖ. На очередном конгрессе кардиологов в Екатеринбурге (20–23 сентября 2016 г.) обсуждался проект российских рекомендаций по реабилитации и вторичной профилактике для пациентов после перенесенного коронарного шунтирования. Вы, Ольга Леонидовна, стали одним из авторов этого проекта. Насколько важна эта проблема для российской кардиологии?

Барбараш О.Л.: В последние годы коронарное шунтирование (КШ) стало рутинной операцией во многих российских и зарубежных центрах, занимающихся сердечно-сосудистой хирургией. Несмотря на то что за рубежом активное развитие технологии чрескожных коронарных вмешательств ограничило проведение КШ, данная закономерность не характерна для России. Количество шунтирующих процедур, выполненных в нашей стране за последние 5 лет, увеличилось более чем в 5 раз и к 2014 г. превысило 36,5 тыс. Есть основания полагать, что их число будет повышаться. Во-многом это обусловлено тем, что наша страна в течение нескольких десятилетий отставала от показателей западных стран по активному внедрению коронарной хирургии в практическое здравоохранение. Сейчас идет этап «наверстывания» упущенного. Есть у наших пациентов и определенная особенность поражения коронарного русла, обуславливающая большую эффективность у них именно КШ, а не эндоваскулярной хирургии, – тяжесть атеросклеротического поражения из-за сохраняющейся тенденции позднего применения статинов, уже в рамках вторичной профилактики.

Реваскуляризация миокарда – высокоэффективное хирургическое вмешательство, поскольку обеспечивает не только улучшение качества жизни, прекращая приступы стенокардии, но и увеличение продолжительности жизни. Проведение реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) является важным этапом лечения. Однако этот этап, восстанавливая проходимость стенозированного (окклюзированного) участка коронарной артерии, не устраняет лежащий в основе ИБС атеросклеротический процесс. Закономерное для атеросклероза прогрессирование, вовлечение новых участков сосудистого русла и увеличение степени стенозирования ранее пораженных сосудов определяют у этой категории пациентов необходимость проведения агрессивных мер вторичной профилактики. Поэтому пациент, подвергнутый оперативному вмешательству, должен пожизненно принимать оптимальную медикаментозную терапию, а также следовать основным правилам

немедикаментозной вторичной профилактики, включая прием основных препаратов, повышающих выживаемость больных (статинов, дезагрегантов, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента). Реалии же клинической практики свидетельствуют о том, что далеко не все пациенты, направляемые на оперативное вмешательство, привержены выполнению рекомендаций по медикаментозной и немедикаментозной профилактике.

Увы! Результаты исследований, проведенных в Кузбасском кардиологическом центре, демонстрируют, что через год после КШ лишь половина пациентов в полной мере соблюдают рекомендованную схему приема лекарственных препаратов, лишь 9% полностью прекращают курение. К сожалению, уже через год после операции пациенты увеличивают массу тела, не будучи готовыми выполнять предлагаемые режимы физической реабилитации и гипохолестериновой диеты. А ведь итог в этом случае плачевный: чем менее привержен пациент выполнению рекомендаций врача, тем менее благоприятен прогноз заболевания, тем чаще мы видим повторные инфаркты, ишемические инсульты с летальным исходом.

Наши исследования показали, что период проведения КШ наиболее «удобен» для выполнения необходимых мероприятий по обучению основным принципам вторичной профилактики, что обеспечивает высокий уровень приверженности пациента рекомендациям врача в дальнейшем.

Потребность в эффективных реабилитационных программах объясняется и расширением категории пациентов, подвергающихся КШ. С одной стороны, сохранение потребности в КШ у пациентов молодого возраста актуализирует необходимость активной реабилитации для восстановления их трудоспособности. С другой стороны, отсутствие возрастных ограничений при проведении КШ, увеличение доли пожилых пациентов, пациентов с коморбидной патологией определяют актуальность разработки и внедрения персонифицированных программ реабилитации.

Фактически до последнего времени реабилитация кардиохирургических пациентов отставала от успехов кардиохирургии. В последние годы наша сфера переживает ренессанс системы реабилитации. Минздрав России, наше научное кардиологическое сообщество стали уделять повышенное внимание этому вопросу, что нас, практикующих кардиологов, не может не радовать. Возрождение системы реабилитационной помощи, ее научное обоснова-

ние, индивидуализация профилактических мер для пациентов после открытых вмешательств на сердце позволили улучшить качество их жизни, увеличить ее продолжительность, а также увеличить количество пациентов, возвращающихся к труду.

Вопрос редактора РМЖ. Что должна включать в себя программа реабилитации после коронарного шунтирования и какова ее продолжительность?

Барбараш О.Л.: Ведение пациента после выполнения КШ должно контролироваться мультидисциплинарной бригадой (кардиологи стационара и амбулаторной сети, хирурги, реабилитологи), поскольку, помимо традиционной медикаментозной терапии, необходимо обеспечить активную физическую реабилитацию, участие пациента в мотивационных мероприятиях, направленных на повышение приверженности лечению. Обязательными составляющими программы реабилитации должны быть образовательные лекции и семинары, а также встречи с психологом. Только такой комплексный подход позволит добиться должного эффекта.

Вопрос о продолжительности послеоперационной реабилитации имеет только один правильный ответ: реабилитационные программы должны быть пожизненными после проведения КШ. И в первые 6 мес. они наиболее насыщены. Начинаются такие мероприятия практически с первого часа после окончания операции, с пациентами должны заниматься врачи лечебной физкультуры. В последующем пациент под руководством врача-инструктора ЛФК самостоятельно осваивает комплекс физических и дыхательных упражнений, а с 10–12-х суток после операции занимается дозированными физическими нагрузками на тредмиле (велосипеде). В нашей клинике такие дозированные физические нагрузки в кабинете реабилитации начинаются с 5–7-х суток и в последующем продолжаются на этапах стационарной и амбулаторной реабилитации. Главные задачи реабилитационных послеоперационных программ, выполняющихся в стационаре или амбулаторно под контролем медицинских сотрудников, – выбрать наиболее эффективный и безопасный комплекс реабилитационных упражнений, научить и мотивировать пациента на длительный – пожизненный – контроль состояния своего здоровья.

Вопрос редактора РМЖ. Насколько реально в послеоперационном периоде добиться эффектов реабилитационных программ? Может быть, стоит еще до операции обсуждать с пациентами необходимость дальнейшего медикаментозного и немедикаментозного воздействия, чтобы он знал, что его ожидает после операции?

Барбараш О.Л.: Действительно, чем раньше пациент с ИБС осознает необходимость жесткого контроля факторов сердечно-сосудистого риска, чем тщательнее будет соблюдать все правила приема медикаментозных средств, тем меньше вероятность возникновения у такого пациента тяжелых форм заболевания, развития инфарктов миокарда, сердечной недостаточности и соответственно потребности в хирургическом лечении. К сожалению, для российских пациентов зачастую справедлива поговорка: «Пока гром не грянет, мужик не перекрестится». Итогом такого отношения к процессу лечения является раннее развитие инфарктов миокарда, тяжелых форм сердечной недостаточности, выраженного коронарного атеросклероза, кор-

рекция которого возможна лишь с помощью открытой реваскуляризации миокарда.

Однако справедливо утверждение, что реабилитация должна начинаться еще до проведения оперативного вмешательства. Программа предоперационной реабилитации должна включать не только медикаментозное сопровождение, но и обучение пациента правилам дыхательной гимнастики (крайне важной для профилактики послеоперационных бронхолегочных осложнений), занятия с психологом. Более того, доказано, что физические тренировки, начатые за 2–3 нед. до операции, могут быть полезны для профилактики осложнений в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах. Безусловно, такие занятия должны проводиться под контролем врача. Такого рода подготовительная реабилитация, называемая преабилизацией, с успехом используется в ряде зарубежных клиник. Я полагаю, что нашим специализированным клиникам и практикующим кардиологам, занимающимся подготовкой пациентов к КШ, необходимо активнее овладевать этим опытом.

Вопрос редактора РМЖ. Ольга Леонидовна! Тогда ключевой вопрос. Насколько готовы российские клиники к проведению такой многоплановой программы реабилитации?

Барбараш О.Л.: Прежде всего, следует подчеркнуть, что отечественная кардиология и реабилитология имеют сформированные научно обоснованные программы реабилитации. Во многом успехи российской реабилитологии связаны с именем известного кардиолога профессора Давида Мееровича Аронова. Еще в 80-е годы прошлого века Давид Меерович и его ученики обосновали и внедрили в практику программы реабилитации для пациентов с острым инфарктом миокарда, тяжелой сердечной недостаточностью. Эффективность таких программ доказана на практике. В настоящее время эти программы модифицированы и для пациентов, перенесших КШ. Безусловно, сам факт наличия стернотомии, эффекты использования искусственного кровообращения, психоэмоциональный стресс подготовки к операции – атрибутов КШ – отражаются на особенностях программ реабилитации.

В последние годы в российском здравоохранении создаются условия для внедрения таких программ: открываются стационарные и амбулаторные отделения реабилитации, система обязательного медицинского страхования определила тарифы оказания такой помощи. Однако далеко не все вопросы решены. Серьезной проблемой является обеспечение участия высококвалифицированных специалистов-реабилитологов на всех этапах ведения пациента, в первую очередь в раннем послеоперационном периоде. Не все вопросы решены и в отношении материального обеспечения клиник и амбулаторных учреждений, оказывающих реабилитационную помощь. До сих пор у наших участковых терапевтов и кардиологов отсутствует убежденность в необходимости такой реабилитации. Проведенное анкетирование кузбасских кардиологов показало низкий уровень знания ими задач и значения реабилитации после открытых операций на сердце. Однако главной проблемой развития реабилитационного направления я считаю низкую мотивированность наших пациентов к сохранению и укреплению своего здоровья. Пациенты не всегда охотно участвуют в реализации таких программ, мотивируя это отсутствием возможностей, а иногда и про-

сто отсутствием желания. Итог очевиден: пациенты в послеоперационном периоде не готовы возвратиться к эффективному труду, осознавая себя пожизненными инвалидами. А ведь без активного участия пациента в реабилитационных программах эффект сложного и дорогостоящего лечения – КШ – неполон и кратковременен. Государство же, со своей стороны, несет серьезные социальные и экономические убытки.

Таким образом, проблема эффективной реабилитации пациентов после КШ является не только медицинской, но и социальной проблемой! Большие финансовые вложения в развитие хирургических методов лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, доступность этих методов подразумевают не только высокое качество жизни наших пациентов, но и возвращение их в общество способными к труду и активной жизни.

Таким образом, всему кардиологическому сообществу России предстоит в ближайшее время заниматься решением комплекса вышеобозначенных задач по активному внедрению программ реабилитации пациентов после КШ в реальную клиническую практику, а также повышать готовность больных следовать нашим рекомендациям. Все это

возможно сделать только вооружившись знаниями современных клинических рекомендаций и пользуясь достижениями доказательной кардиологии. Я хочу пожелать успехов всем практикующим врачам в нелегком деле реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и возвращения их к активной творческой жизни!

В библиотеку практикующего врача (рекомендуемые О.Л. Барбараш статьи по проблеме реабилитации больных после коронарного шунтирования)

1. Помешкина С.А., Боровик И.В., Крупянко Е.В., Барбараш О.Л. и др. Приверженность к немедикаментозной терапии больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию // Атеросклероз. 2013. № 1. С. 29–35.
2. Барбараш О.Л., Помешкина С.А. Нужна ли реабилитация пациенту после коронарного шунтирования? // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015. № 1. С. 26–29.
3. Помешкина С.А., Аргунова Ю.А., Кондрикова Н.В., Барбараш О.Л. и др. Уровень знаний кардиологов о кардиореабилитации после коронарного шунтирования // Врач. № 10. С. 48–52.
4. Помешкина С.А., Боровик И.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Эффективность ранней физической реабилитации пациентов после коронарного шунтирования // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. № 3. С. 37–40.
5. Помешкина С.А., Кондрикова Н.В., Барбараш О.Л. Оценка трудоспособности пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014. № 1. С. 26–30.

Реклама



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество терапевтов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2016

IX Всероссийский форум

Место проведения: ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" МЗ РФ

Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,
e-mail: congress-cardio@cardioweb.ru

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru

23 – 25 ноября 2016 г.
г. Москва

Приём тезисов до 1 октября 2016 г.

Измерение АД на амбулаторном приеме, в стационаре и в домашних условиях: правила, проблемы и способы их решения

Профессор Ф.Т. Агеев, к.м.н. М.Д. Смирнова

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Важность точного измерения артериального давления (АД) трудно переоценить. Как недооценка, так и переоценка его уровня может иметь далеко идущие последствия. Если показатели окажутся заниженными, то пациент не получит должного лечения, которое способно предотвратить серьезные осложнения в будущем. Если, напротив, завышены, то пациент будет обречен на прием ненужных ему препаратов, понижающих нормальное АД, что, как минимум, не принесет ему пользы. Все это делает такое обыденное и простое действие, как измерение АД, весьма ответственным мероприятием. В статье представлены правила измерения АД, плюсы и минусы домашнего измерения, подробно описывается техника измерения АД, а также акцентируется внимание на наиболее частых ошибках, возникающих при этом как у пациентов, так и у врачей. Необходимость иметь в своем распоряжении прибор для точного и простого измерения АД, доступный непрофессионалу и не требующий длительного обучения, послужила толчком для разработки автоматических и полупавтоматических электронных тонометров. Примером таких приборов служат новые электронные тонометры фирмы OMRON. Имеются различные модели, которые действительно хорошо подходят для непрофессионалов, а также имеются модели для профессионального применения, сочетая простоту использования автоматического тонометра и точность измерения механического.

Ключевые слова: артериальное давление, измерение АД, ошибки при измерении АД, правила измерения АД, тонометр, автоматический тонометр, OMRON.

Для цитирования: Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. Измерение АД на амбулаторном приеме, в стационаре и в домашних условиях: правила, проблемы и способы их решения // РМЖ. 2016. № 19. С. 1257–1262.

ABSTRACT

Blood pressure measurement in outpatient and inpatient clinic, at home: rules, problems and their solution

Ageev F.T., Smirnova M.D.

Myasnikov Cardiology Institute, Moscow

The importance of accurate blood pressure (BP) measurement can not be overestimated. Both under- and overestimation can have non-favorable consequences. If BP is underestimated, the patient does not receive appropriate treatment, which can prevent serious complications in the future. If BP is overestimated the patient will be prescribed unnecessary drugs that drop normal BP. So ordinary and simple action like BP measurement is very important. The paper presents BP measurement rules, the pros and cons of home measurement, describes in detail BP measurement technique, and focuses on the most common errors of both patients and doctors. The need to have a device for accurate and simple BP measurement, available for non-professionals and not requiring extensive training, served as an stimulus for the development of automatic and semi-automatic electronic BP monitors. Examples of such devices are new electronic tonometers by company OMRON. There are various models that are really well suited for non-professionals, and professionals, combining ease of use of automatic tonometer and accuracy of measuring, typical for mechanical one.

Key words: blood pressure, blood pressure measurement, errors blood pressure measurement, rules of blood pressure measurement, tonometer, automatic tonometer, OMRON.

For citation: Ageev F.T., Smirnova M.D. Blood pressure measurement in outpatient and inpatient clinic, at home: rules, problems and their solution // RMJ. 2016. № 19. P. 1257–1262.

Важность точного измерения артериального давления (АД) трудно переоценить. Как недооценка, так и переоценка его уровня может иметь далеко идущие последствия. Если показатели окажутся заниженными, то пациент не получит должного лечения, которое способно предотвратить серьезные осложнения в будущем. Если, напротив, завышены, то пациент будет обречен на прием ненужных ему препаратов, понижающих нормальное АД, что, как минимум, не принесет ему пользы. Все это делает такое обыденное и простое действие, как измерение

АД, весьма ответственным мероприятием. Как показывает опыт, простота эта кажущаяся. И хотя правила измерения АД разработаны давно и общеизвестны, о них часто забывают не только пациенты, но и врачи в повседневной практике.

Правила измерения АД

Итак, согласно рекомендациям, как российским, так и европейским и британским [1–3], правила измерения так называемого офисного АД (т. е. определяемого на приеме у врача) выглядят следующим образом.

• Перед измерением АД дайте больному посидеть несколько минут в спокойной обстановке.

• Измерьте АД по крайней мере 2 раза с интервалом в 1–2 мин, в положении сидя; если первые 2 значения существенно различаются, повторите измерения. Если считаете нужным, рассчитайте среднее значение АД.

• Для повышения точности измерений у больных с аритмиями, например с фибрилляцией предсердий, выполняйте повторные измерения АД.

• Используйте стандартную манжету шириной 12–13 см и длиной 22–32 см. Однако следует иметь манжеты большего и меньшего размера соответственно для полных (окружность плеча >32 см) и худых рук. Размер манжеты должен соответствовать размеру руки: резиновая раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% окружности плеча.

• Манжета должна находиться на уровне сердца независимо от положения пациента. Манжета накладывается на плечо, нижний край ее на 2 см выше локтевого сгиба.

• При использовании аускультативного метода систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) фиксируют в фазы I (появление) и V (исчезновение) тонов Короткова соответственно.

• При первом визите следует измерить АД на обеих руках, чтобы выявить его возможную разницу. В этом случае ориентируются на более высокое значение АД.

Целесообразно измерять АД на ногах, особенно у больных моложе 30 лет; измерение проводится с помощью широкой манжеты; фонендоскоп располагается в подколенной ямке.

• У пожилых людей, больных сахарным диабетом и пациентов с другими состояниями, которые могут сопровождаться ортостатической гипотонией, целесообразно измерить АД через 1 и 3 мин после пребывания в положении стоя. Значимым считается снижение САД на 20 мм рт. ст. и/или ДАД на 10 мм рт. ст.

• Если АД измеряется обычным сфигмоманометром, измерьте частоту сердечных сокращений путем пальпации пульса (не менее 30 с) после повторного измерения АД в положении сидя.

Домашнее измерения АД: плюсы и подводные камни

Именно измерение офисного АД имеет наибольшую доказательную базу для обоснования классификации уровней АД, прогноза рисков, оценки эффективности терапии. Тем не менее одно только офисное АД не дает полной картины, поскольку АД очень лабильно и зависит от целого ряда факторов: функционального состояния больного, метеоусловий, времени суток и т. д. АД, измеренное врачом на приеме, по большей части только верхушка айсберга. Широко известен феномен гипертонии «белого халата», когда АД повышается исключительно на приеме у врача. С другой стороны, не менее известно и обратное явление – маскированная гипертония (или изолированная амбулаторная гипертония), когда на приеме у врача фиксируется нормальное АД, а вне стен лечебного учреждения оно патологически повышено. По данным популяционных исследований, распространенность маскированной артериальной гипертонии (АГ) в Европе в среднем составляет 13% (диапазон 10–17%) [4]. Важность же ее своевременного выявления подчеркивает тот факт, что сердечно-сосудистая заболеваемость при маскированной АГ примерно в 2 раза выше, чем при истин-

ной нормотонии, и сопоставима с таковой при стойкой АГ [4–6]. Именно АД, измеренное в домашних условиях, а не офисное, наиболее тесно коррелирует с поражением органов-мишеней, в частности с гипертрофией левого желудочка [7, 8]. Последние метаанализы проспективных исследований, проведенных в общей популяции, в первичном звене медицинской помощи и у больных АГ, показали, что домашнее АД гораздо лучше помогает прогнозировать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, чем офисное АД [9, 10]. Неотъемлемая роль домашнего измерения АД при подборе гипотензивной терапии. Самостоятельный контроль АД позволяет избежать как недостаточного, так и избыточного снижения АД, тем самым повышая эффективность и безопасность лечения. Еще одним плюсом регулярного домашнего измерения АД является повышение приверженности терапии у больных АГ. Наличие домашнего тонометра, по данным как отечественных, так и зарубежных исследований [11–15], определяет более высокую приверженность лекарственной терапии благодаря регулярному самоконтролю АД (СКАД) в домашних условиях [16]. Возможность самостоятельно контролировать АД делает больного активным участником процесса лечения и позволяет вовремя видеть его результаты, прием препаратов становится более осмысленным, повышается приверженность лечению. Таким образом, СКАД выступает необходимым элементом контроля АД, признанным в рекомендациях российских, европейских и североамериканских специалистов.

Показаниями к применению СКАД, согласно рекомендациям, является [1–3]:

- подозрение на «гипертонию белого халата»:
 - АГ I степени в офисе,
 - высокое офисное АД у лиц с симптомами поражения органов-мишеней и у лиц с низким общим сердечно-сосудистым риском;
- подозрение на маскированную АГ:
 - высокое нормальное АД в офисе,
 - нормальное офисное АД у лиц с бессимптомным поражением органов-мишеней и у лиц с высоким общим сердечно-сосудистым риском;
 - проявление «эффекта белого халата» у больных АГ;
 - значительные колебания офисного АД в ходе одного или разных посещений врача;
 - вегетативная, ортостатическая, постпрандиальная, лекарственная гипотония; гипотония во время дневного сна;

Таблица 1. Определение артериальной гипертонии по офисным и внеофисным значениям артериального давления (1)

Категория	Систолическое АД, мм рт. ст.	Диастолическое АД, мм рт. ст.
Офисное АД	≥140	≥90
Амбулаторное АД (СМАД)	–	–
Дневное (бодрствование)	≥135	≥85
Ночное (сон)	≥120	≥70
Суточное	≥130	≥80
Домашнее АД	≥135	≥85

- повышение офисного АД или подозрение на преэклампсию у беременных;
- выявление истинной и ложной резистентной АГ.

При домашнем измерении АД должны действовать те же правила, что и при офисном. Больному нужно подробные объяснения эти правила, дать устные, а лучше письменные указания. В идеале самостоятельному измерению АД должно предшествовать обучение под наблюдением медицинского персонала. Необходимо напомнить, что измерение должно проводиться в состоянии относительного покоя: после 5-минутного отдыха, не ранее чем через 30 мин после значительных физических нагрузок. Рекомендуется не курить, не пить кофе и крепкий чай в течение 30 мин до исследования. Нежелательно измерять АД непосредственно после приема пищи.

При интерпретации результатов следует учитывать, что значения офисного АД обычно выше, чем домашнего и амбулаторного (определяемого методом СМАД), причем эта разница тем больше, чем выше офисные значения АД. Пороговые значения для диагностики АГ, предложенные Рабочей группой ESH по мониторингованию АД, представлены в таблице 1 [1].

К сожалению, при всей эффективности и простоте СКАД может быть рекомендован не всем пациентам. Иногда самостоятельное измерение АД невыполнимо из-за когнитивных нарушений или физических ограничений. Тогда СКАД может выполняться родственниками больного. Также самостоятельное измерение АД может вызывать чрезмерную тревогу пациента. Всем практикующим кардиологам и терапевтам известны случаи, когда измерение АД приобретает характер навязчивости, производится каждые полчаса и сильно невротизирует пациента. Единственным методом лечения в таких случаях является запрет на измерение АД на какое-то время, с последующим разрешением производить его не более 2-х раз в сутки. Еще одним подводным камнем СКАД становится искушение менять дозы препаратов в зависимости от сиюминутных значений АД. Это не причина для отмены СКАД, но повод для серьезной разъяснительной работы.

Приборы для офисного и домашнего измерения АД

Использование приборов для неинвазивного измерения АД имеет почти 200-летнюю историю [17]. Первый прибор для измерения АД компрессионным методом был создан J. Herisson в 1833 г. В 70-х годах XIX в. E. Marey создал прибор для количественного неинвазивного определения АД на основе анализа амплитуды пульсаций (осцилляций) различных артерий (лучевой, плечевой, пальцевой) при меняющемся внешнем компрессионном давлении. В дальнейшем этот метод стали называть осциллометрическим. Параллельно разрабатывался компрессионно-пальпаторный метод измерения АД, получивший особенно широкое распространение после появления в 1896 г. удачной модели прибора S. Riva-Rocci. Открытие Н.С. Коротковым в 1905 г. закономерностей звуковых явлений при декомпрессии плечевой артерии легло в основу нового аускультативного метода, надолго ставшего основным способом неинвазивного контроля АД и принципиально не изменившегося за 100 лет существования [17]. На использовании этого метода основана работа ртутных и anerоидных сфигмоманометров (тонометров).

Ртутные сфигмоманометры – наиболее точны и служат эталоном для непрямого (неинвазивного) измерения

АД. Однако они громоздки, хрупки и вызывают опасения в плане токсического воздействия ртути. В 2007 г. Европарламент одобрил законопроект, запрещающий использование ртути в градусниках, термометрах и других измерительных приборах в целях охраны окружающей среды. В России (СССР) решение о прекращении производства ртутных манометров для медицинских целей было принято в 1980-е годы [17].

Анероидные сфигмоманометры измеряют давление с помощью системы рычагов и мехов. Они могут быть менее точны, чем ртутные, особенно с течением времени, и поэтому требуют регулярной калибровки.

Техника измерения АД одинакова при использовании обоих типов тонометров [17]. Столбик ртути или стрелка тонометра перед началом измерения должны находиться на нулевой отметке. Необходимо быстро накачать воздух в манжету до уровня давления, на 20 мм рт. ст. превышающего САД (до исчезновения пульса). Необходимо учитывать, что избыточно высокое давление в манжете вызывает дополнительные болевые ощущения и способствует повышению АД. Снижать давление в манжете нужно со скоростью примерно 2 мм рт. ст. в секунду. При давлении более 200 мм рт. ст. допускается увеличение этого показателя до 4–5 мм рт. ст. в секунду. Уровень давления, при котором появляется 1-й тон, соответствует САД (1-я фаза тонов Короткова). Уровень давления, при котором происходит исчезновение тонов (5-я фаза тонов Короткова) соответствует ДАД; у детей, подростков и молодых людей сразу после физической нагрузки, у беременных и при некоторых патологических состояниях у взрослых, когда невозможно определить 5-ю фазу, следует попытаться определить 4-ю фазу тонов Короткова, которая характеризуется значительным ослаблением тонов. Если тоны очень слабы, то следует поднять руку и выполнить несколько сжимающих движений кистью, затем измерение повторить, при этом не следует сильно сдавливать артерию мембраной фонендоскопа.

Даже простое описание создает представление, что методика эта не так проста, как принято считать, и может вызвать затруднения у человека без специального образования. Еще больше затруднений она вызывает у людей пожилых, с ослабленным слухом, зрением и когнитивными расстройствами. Часто само измерение АД и боязнь ошибки становятся источником психоэмоциональной нагрузки, а значит, влияет на точность измерения. Необходимость самостоятельного нагнетания воздуха в манжету, являясь физической нагрузкой, сама по себе может привести к завышению САД и ДАД на 10–15 мм рт. ст. Многие пациенты не могут измерять давление сами и нуждаются в помощи родственников или соседей. Кроме того, измерение АД аускультативным методом таит ряд ловушек, о которых часто забывают даже медицинские работники.

Возможные ошибки при измерении АД

- Неспособность точно идентифицировать тоны Короткова может привести к завышенной или заниженной оценке. Медицинские работники также могут иметь проблемы со слухом, не всегда ими осознаваемые. Кроме того, измерение АД не всегда делается в условиях идеальной тишины.
- Стремление клиницистов округлить показания в большую или меньшую сторону до ближайшего нуля, что недопустимо, особенно когда речь идет о пороговых значениях АД. Показатели рекомендовано округлять до

ближайшего четного числа (например, до 142/92 мм рт. ст., а не до 140/90 мм. рт. ст.).

- Ошибки «предпочтения определенным цифрам».
- «Аускультативный провал» (резкое ослабление и исчезновение тонов после прослушивания первых 2–3-х отчетливых тонов) может служить причиной серьезной недооценки САД, если при первом измерении не проводится его пальпаторная оценка.
- Стенозирующие поражения артерий. При одностороннем поражении сосудов необходимо проводить измерение на контралатеральной руке, а при двустороннем поражении рекомендуется измерение на бедре.
- Повышенная ригидность крупных артерий. У пациентов старшей возрастной группы (старше 65 лет), а также у пациентов, длительное время страдающих сахарным диабетом, наблюдается повышенная ригидность крупных артерий, в некоторых случаях препятствующая их спадению при компрессии. При этом метод Н.С. Короткова дает завышение АД, т. е. «псевдогипертензию». Для ее исключения полезно одновременно с аускультацией определять АД пальпаторно и при отливании величин систолического АД более 15 мм рт. ст. провести определение ригидности плечевой артерии (например, ультразвуковыми методами). При выраженной ригидности определение АД возможно только инвазивно.

- Нарушения ритма сердца. Необходимо пальпировать лучевую артерию для оценки степени аритмии в ходе измерений. При редких нерегулярных сокращениях ориентироваться следует на значения АД, полученные при эпизодах регулярного ритма. При выраженной неравномерности необходимо ориентироваться на средние значения АД по результатам 4–6 последующих измерений.

Таким образом, измерение АД аускультативным методом, хотя и признано эталонным, но все же далеко от идеала и не всегда может быть рекомендовано для СКАД.

Необходимость иметь в своем распоряжении прибор для точного и простого измерения АД, доступный непрофессионалу и не требующий длительного обучения, послужила мотивом для разработки автоматических и полуавтоматических электронных тонометров. Практически все электронные приборы измеряют АД осциллометрическим методом. Их использование устранило проблемы, связанные с необходимостью обучения пациента навыкам аускультации, возможностью неточных измерений АД вследствие снижения зрения и слуха и ошибок «предпочтения определенным цифрам». Использование полуавтоматических электронных приборов не устраняет необходимости самостоятельного нагнетания воздуха в манжету. Эта проблема решается использованием автоматических приборов, которые обеспечивают автоматическое нагнетание и стравливание воздуха из манжеты, они более удобны для пациента. Автоматические приборы могут измерять АД на плече, запястье. В настоящее время использование манжеты, надеваемой на запястье, оправдано как вынужденная мера у лиц с очень большой окружностью плеча, а также если измерение АД на плече осложняют какие-либо заболевания (артрит, артроз) или когда у пациента возникают острые болевые ощущения при сдавливании руки в плечевой области. «Первая Международная согласительная конференция по проблемам самоконтроля АД» рекомендовала отдавать предпочтение «аппаратам, использующим плечевую манжету и дающим возможность хранить, передавать или распечатывать результаты

измерения». Все эти требования реализуются в современных автоматических тонометрах. В большинстве современных приборов заложены интеллектуальные алгоритмы, одним из компонентов которых является автоматическое определение оптимального уровня компрессии уже в ходе первого измерения (например, тонометры OMRON с системой IntelliSense, A), что повышает точность измерения и исключает чрезмерное пережатие сосудов плеча. Новинка последних лет – манжеты с расширенным диапазоном охвата руки. Так, новая универсальная веерообразная манжета (фирмы OMRON) окружностью от 22–42 см имеет веерообразную форму и особое строение внутренней камеры, что позволяет более равномерно создавать давление на ткани плеча и минимизирует болезненные ощущения, тем самым повышая точность прибора. Также важно отметить, что эти приборы улавливают сниженную пульсовую волну, что позволяет с меньшими ограничениями использовать их у пациентов с нарушениями ритма сердца. Дополнительным плюсом электронных приборов является и наличие памяти измерений. Не секрет, что часть больных вольно или невольно «фильтруют данные», исключая слишком высокие, слишком низкие или «случайные», по их мнению, значения. Некоторым же пациентом, в силу их психологических особенностей, просто тяжело вести регулярные записи. Эти проблемы успешно решают приборы с большим объемом памяти, а также с возможностью передачи данных (через интернет) в медучреждения на компьютер врача. В частности, таковы модели OMRON M6, OMRON MIT Elite PLUS, OMRON M10 IT.

Следует помнить, что для использования рекомендуются только те приборы, которые успешно прошли клиническую валидацию, выполняющуюся в настоящее время по трем стандартным протоколам: AAMI/ANSI (США), BHS (Великобритания) и ESH 2010 (Европейский протокол, разработан специалистами Европейского общества изучения гипертонии). Список приборов, успешно прошедших клиническое тестирование по этим протоколам, приводится и регулярно обновляется на сайте www.dableducational.org. Приборы для измерения АД, как электронные, так и aneroidные, должны откалибровываться и проходить регулярное техническое обслуживание и калибровку не реже чем 1 раз в 6 мес.

Что касается использования электронных устройств врачами на приеме, то до сих пор сохраняется предубеждение об их недостаточной точности. Действительно, осциллометрический метод измерения недостаточно надежен при аритмичном пульсе. Кроме того, примерно у 3–7% кардиологических больных эти приборы определяют значения АД, устойчиво отличающиеся от определения АД аускультативным методом более чем на 10 мм рт. ст. по невыясненным причинам [16], в связи с чем необходимы контрольные сопоставления показателей. Вместе с тем сильные стороны автоматических устройств в условиях амбулаторного приема и стационара очевидны. Это, во-первых, удобство и существенная экономия времени врача. А во-вторых, все та же функция запоминания, позволяющая «донести» цифры АД без искажений до момента заполнения медицинской документации. Примирийте между собой эти противоречия, позволяющие создание новой функции: «режим аускультации», которая появилась, например, в 2-х новых моделях из профессиональной линейки OMRON: HBP-1100 и HBP-1300. Эти приборы рекомендованы для использования во врачебных кабинетах, больницах и других медицинских учрежде-



OMRON

Здоровье в к@ждый Дом



PRO ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ТОНОМЕТРЫ OMRON: ТОЧНЫЙ ВЫБОР ДЛЯ ТОЧНОГО ДИАГНОЗА



HBP – 1100



HBP – 1300



СиЭс МЕДИКА

Эксклюзивный дистрибьютор
медицинской техники OMRON в России

Реклама

www.csmedica.ru

Бесплатная горячая линия по России
8-800-555-00-80



HBP-1100 (HBP-1100-E) Регистрационное удостоверение № РН.2015/0196 от 19.10.2015
HBP-1300 (HBP-1300-E) Регистрационное удостоверение № РН.2015/0196 от 19.10.2015 1149/09-2016

ниях. В режиме аускультации устройство не измеряет АД. Прибор только нагнетает и спускает воздух, а измерение производит медицинский работник при помощи фонендоскопа методом аускультации. При недостаточном давлении в манжете можно воспользоваться ручным нагнетанием воздуха. Пульс в режиме аускультации не измеряется. Также не включается индикатор аритмии, но в нем и нет необходимости. В каждом конкретном случае врач может выбрать, каким режимом воспользоваться: автоматическим или аускультативным. При обоих режимах последнее значение АД остается в памяти прибора. В автоматическом режиме существует еще одна полезная функция – обнаружение движущегося тела, в этот момент измерение АД прекращается на 5 с, затем прибор возобновляет попытку измерения. Приборы прошли валидацию по международным протоколам [18, 19]. Тонометр HBP-1300 прошел апробацию ААМІ (Ассоциация по продвижению медицинской техники) в Китае, США и Японии на взрослых и детях [20, 21], а также по протоколам BHS [21] и ESH 2010 [21]. Его показания признаны надежными и достоверными при измерении артериального давления у детей и взрослых. Тонометр HBP-1100 прошел валидацию по протоколу ESH 2010 (<http://www.dableducational.org>). Немаловажной является и надежность приборов, работающих в весьма жестких условиях, выполняя от 20 и более измерений в день. Тонометр HBP-1300 имеет аккумуляторную батарею и удобную ручку для переноса, что позволяет использовать его на вызовах и при обходе палат больных. В указанных обстоятельствах большим плюсом служит наличие противоударного корпуса с уникальной амортизационной системой защиты электронного блока. Подсветка экрана делает удобным контроль АД при любом освещении [22].

При большом потоке пациентов актуальна легкость очистки монитора и манжеты спиртовыми дезинфицирующими растворами и неограниченное количество циклов обработки манжеты в сутки. Тонометры HBP-1100 и HBP-1300 работают с манжетами 5 размеров: SS (12–18 см); S (17–22 см); M (22–32 см); L (32–42 см); XL (42–50 см), поэтому их можно использовать как в педиатрической практике, так и для измерения ЛПИ (лодыжечно-плечевой индекс, ABI) манжетой XL (42–50 см).

Приборы имеют крепкий корпус, противоскользящие ножки, прорезиненные кнопки. Металлический наконечник крепления манжеты делает возможной и несложной ее многократную замену в течение дня.

Таким образом, новые модели тонометров действительно удобны для профессионального применения, сочетая простоту автоматического тонометра и точность механического.

Литература

1. 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). List of authors Task Force Members; Mancia, Giuseppe; Fagard Robert; Narkiewicz Krzysztof; Red n Josep; Zanchetti Alberto; B hm Michael; Christiaens Thierry; Cifkova Renata; De Backer Guy; Dominiczak Anna; Galderisi Maurizio; Grobbee Diederick E.; Jaarsma Tiny; Kirchhof Paulus; Kjeldsen Sverre E.; Laurent St phane; Manolis Athanasios J.; Nilsson Peter M.; Ruilope Luis Miguel; Schmieder Roland E.; Sirnes Per Anton; Sleight Peter; Viigimaa Margus; Waerber Bernard; Zannad Faiez // Journal of Hypertension. 2013. Vol. 31(7). P. 1281–1357.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Авторы (рабочая группа): И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов, Д.В. Небиеридзе // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26 [Diagnostika i lecheniye arterial'noy gipertenzii (Rekomendatsii Rossiyskogo medi-tsinskogo obshchestva po arterial'noy gipertonii i Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov)

- Avtory (rabochaya gruppa): I.Ye. Chazova, L.G. Ratova, S.A. Boytsov, D.V. Nebiyeridze // Sistemnyye gipertenzii. 2010. № 3. С. 5–26. (in Russian)].
3. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. Clinical Guideline 127. Methods, evidence, and recommendations. August 2011. <http://guidance.nice.org.uk/CG127>
4. Fagard R.H., Cornelissen V.A. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis // J Hypertens. 2007. Vol. 25 P. 2193–2198.
5. Pierdomenico S.D., Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis // Am J Hypertens. 2011. Vol. 24. P. 52–58.
6. Bobrie G., Clerson P., Menard J., Postel-Vinay N., Chatellier G., Plouin P.F. Masked hypertension: a systematic review // J Hypertens. 2008. Vol. 26. P. 1715–1725.
7. Gaborieau V., Delarche N., Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage // J Hypertens. 2008. Vol. 26 P. 1919–1927.
8. Bliziotis I.A., Destounis A., Stergiou G.S. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis // J Hypertens. 2012. Vol. 30. P. 1289–1299.
9. Stergiou G.S., Siontis K.C., Ioannidis J.P. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously // Hypertension. 2010. Vol. 55. P. 1301–1303.
10. Ward A.M., Takahashi O., Stevens R., Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies // J Hypertens. 2012. Vol. 30. P. 449–456.
11. Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Смирнова М.Д., Тхостов А.Ш., Нелюбина А.С., Кузьмин А.Г., Галанинский П.В., Кадушина Е.Б., Нуралиев Э.Ю., Хеймец Г.И. Применение методов технического воздействия на приверженность терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. Итоги годичного наблюдения // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2012. Т. 11. № 2. С. 67–71 [Ageyev F.T., Fofanova T.V., Smirnova M.D., Tkhostov A.S.H., Nelyubina A.S., Kuz'min A.G., Galaninskiy P.V., Kadushina Ye.B., Nuraliyev E.Yu., Kheyments G.I. Primeneniye me-todov tekhnicheskogo vozdeystviya na priverzhennost' terapii u bol'nykh serdечно-sosudistymi zabolevaniyami v ambulatornoy praktike. Itogi godichnogo nablyudeniya. Serdtse: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey. 2012. T. 11. № 2. S. 67–71 (in Russian)].
12. Фофанова Т.В., Орлова Я.А., Патрушева И.Ф., Смирнова М.Д., Кузьмина А.Е., Дев А.Д., Агеев Ф.Т. Фелодипин в амбулаторной практике: что может влиять на эффективность лечения и приверженность терапии больных артериальной гипертензией. PMЖ. 2009. Т. 17. № 5. С. 392–396 [Fofanova T.V., Orlova Ya.A., Patrusheva I.F., Smirnova M.D., Kuz'mina A.Ye., Deyev A.D., Ageyev F.T. Felodipin v ambulatornoy praktike: chto mozhet vliyat' na effektivnost' lecheniya i priverzhennost' terapii bol'nykh arterial'noy gipertoniiy. RMJ. 2009. T. 17. № 5. S. 392–396 (in Russian)].
13. Смирнова М.Д., Цыгарейшвили Е.В., Агеев Ф.Т., Свирида О.Н., Кузьмина А.Е., Фофанова Т.В. Наличие домашнего тонометра как фактор, повышающий приверженность терапии больных артериальной гипертензией. Результаты исследования ВОПРОС // Системные гипертензии. 2012. № 4. С. 44–49 [Smirnova M.D., Tsygareishvili Ye.V., Ageyev F.T., Svirida O.N., Kuz'mina A.Ye., Fofanova T.V. Nalichie domashnego tonometra kak faktor, povyshayushchiy priverzhennost' terapii bol'nykh arterial'noy gipertenziiy. Rezul'taty issledovaniya VOPROS // Sistemnyye gipertenzii. 2012. № 4. S. 44–49 (in Russian)].
14. Haynes B.R., Sackett D.L., Gibson E.S. et al. Improvement of medical compliance in uncontrolled hypertension // Lancet. 1976. i. 1265–1268.
15. Vrijens B., Goethebeur E. Comparing compliance patterns between randomized treatments. Controlled clinical trials. 1997. Vol. 18. P. 187–203.
16. Ощепкова Е.В., Цыгарейшвили Е.В., Зельвеян П.А., Рогоза А.Н. Самоконтроль артериального давления в домашних условиях – метод повышения приверженности к лечению больных артериальной гипертензией // Тер. арх. 2004. Т. 76(4). С. 90–94 [Oshchepkova Ye.V., Tsagareishvili Ye.V., Zelyevan P.A., Rogozha A.N. Samokontrol' arterial'nogo davleniya v domashnikh usloviyakh – metod povysheniya priverzhennosti k lecheniyu bol'nykh arterial'noy gipertoniiy // Ter. arkh. 2004. T. 76(4). S. 90–94 (in Russian)].
17. Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цыгарейшвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии // Пособие для врачей. М.: Медика, 2007. 72 с. [A.N. Rogozha, Ye.V. Oshchepkova, Ye.V. Tsagareishvili, Sh.B. Goriyeva Sovremennyye neinvazivnyye metody izmereniya arterial'nogo davleniya dlya diagnostiki arterial'noy gipertonii i otsenki effektivnosti antigipertenzivnoy terapii // Posobiye dlya vrachey. M.: Medika, 2007 g. 72 s. (in Russian)].
18. O'Brien E., Atkins N., Stergiou G., Karpattas N., Parati G., Asmar R., Imai Y., Wang J., Mengden T., Shennan A. on behalf of the Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the Validation of Blood Pressure Measuring Devices In Adults // Blood Press Monit. 2010. Vol. 15 P. 23–38.
19. American National Standard. Non-invasive sphygmomanometers. Part 2: Clinical validation of automated measurement type. ANSI/AAMI/ISO 81060-2:2009. Association for the Advancement of Medical Instrumentation, Arlington, Virginia: AAMI, 2009.
20. Meng L., Zhao D., Pan Y., Ding W., Wei Q., Li H., Gao P., Mi J. Validation of Omron HBP-1300 professional blood pressure monitor based on auscultation in children and adults // BMC Cardiovascular Disorders. 2016. Vol. 16. 9.
21. Doh I., Lim H.K., Ahn B. Development of a simulator for the validation of noninvasive blood pressure-monitoring devices // Blood Press Monit. 2016 Jun. Vol. 21(3). 189–191.
22. Takahashi H., Yokoi T., Yoshika M. Validation of the OMRON HBP-1300 upper arm blood pressure monitor, in oscillometry mode, for clinic use in a general population, according to the European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 [Internet] Dublin: dablEducational Trust. 2014 May 22. 4 p.

Гиполипидемическая и плеiotропная эффективность дженерических статинов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска в амбулаторной практике

Профессор В.П. Михин, к.м.н. Ю.А. Жилыева, к.м.н. М.А. Чернятина, к.м.н. Д.А. Васильева, О.Н. Суццена

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Наличие в аптечной сети большого числа дженерических статинов делает доступной гиполипидемическую терапию, однако ставит перед врачом проблему выбора оптимального статина для пациентов с артериальной гипертензией (АГ) высокого и очень высокого риска. Бытует мнение, что профилактику развития атеросклероза и возникновения фатальных состояний в этих случаях следует проводить исключительно статинами с умеренными антиатерогенными свойствами. По результатам ранее проведенных исследований известно, что гиполипидемическая эффективность некоторых дженерических препаратов atorvastatina (в частности, препарата Торвакард) не уступает оригинальному atorvastatinу, кроме того, генерические препараты также обладают характерными для atorvastatina плеiotропными эффектами. Однако терапия atorvastatinом не всегда дает возможность достичь целевого уровня холестерина (ХС).

Цель исследования: провести сравнительную оценку гипохолестеринемической, противовоспалительной и эндотелийпротективной активности дженерического препарата розувастатина Розукарда («Зентива», группа компаний «Санофи») у больных АГ высокой и очень высокой степени сердечно-сосудистого риска (ССР), у которых не удалось достичь целевых цифр липидов при терапии atorvastatinом.

Материал и методы: в исследование включено 114 больных АГ с высоким и очень высоким ССР по шкале SCORE, которые получали длительную гипотензивную терапию и гиполипидемическую терапию atorvastatinом. Однако за год терапии целевой уровень ХС не был достигнут, в связи с чем atorvastatin был заменен на розувастатин (препарат Розукард). Оценивались показатели ХС и его фракций, эндотелина-1, С-реактивного белка (СРБ), толщины комплекса интима-медиа (КИМ), эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД).

Результаты: при недостижении целевых цифр липидов после длительного применения atorvastatina замена его на розувастатин (Розукард) позволила дополнительно понизить уровень атерогенных липидов и достичь их целевого уровня, сократить концентрацию СРБ, эндотелина-1, улучшить ЭЗВД.

Заключение: применение розувастатина (Розукарда) способствует коррекции ряда проатерогенных факторов, что в сочетании с гибким индивидуальным выбором дозовых режимов, безусловно, повышает эффективность профилактики фатальных и нефатальных осложнений у исследуемой категории больных.

Ключевые слова: atorvastatin, розувастатин, атеросклероз, гиперхолестеринемия, эндотелиальная дисфункция, жесткость сосудистой стенки, сердечно-сосудистый риск.

Для цитирования: Михин В.П., Жилыева Ю.А., Чернятина М.А. и др. Гиполипидемическая и плеiotропная эффективность дженерических статинов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска в амбулаторной практике // ПМЖ. 2016. № 19. С. 1263–1270.

ABSTRACT

Lipid-lowering and pleiotropic effects of generic statins in high-risk cardiovascular disorders in outpatient treatment

Mikhin V.P., Zhilyaeva Yu.A., Chernyatina M.A., Vasil'eva D.A., Sushchenya O.N.

Kursk State Medical University

Currently, lipid-lowering therapy is available to many patients due to generic statins. However, the selection of optimal statins for high-risk and very high-risk hypertensives is challenging. It is generally accepted that the prevention of atherosclerosis and associated fatal events should be performed using statins with moderate anti-atherogenic effect only. According to earlier studies, lipid-lowering activity of atorvastatin Torvacard is similar to that of atorvastatin Liprimar. In addition, this drug is characterized by pleiotropic effects. However, target cholesterol levels cannot always be achieved with atorvastatin.

Aim. To assess lipid-lowering, anti-inflammatory, and endothelium-protective effects of rosuvastatin/Rosucard (Zentiva, Czech Republic/Sanofi, France) after atorvastatin treatment in high-risk and very high-risk hypertension.

Patients and methods. 114 patients with high-risk and very high-risk hypertension (SCORE) who received long-term hypotensive and lipid-lowering therapy with atorvastatin were included in the study. 1-year treatment with atorvastatin did not provide target cholesterol levels. As a result, atorvastatin was substituted for Rosucard. The levels of cholesterol and its fractions, endothelin-1, C-reactive protein (CRP), intima-media thickness (IMT), and endothelium dependent vasodilation were measured.

Results. The substitution of long-term atorvastatin for rosuvastatin (Rosucard) provides target levels of atherogenic lipids, additionally reduces the concentrations of atherogenic lipids, CRP, and endothelin-1 and improves endothelium dependent vasodilation.

Conclusions. Rosuvastatin (Rosucard) corrects a variety of atherogenic factors. In addition to custom dosage, this property increases the efficacy of the prevention of fatal and non-fatal events in these patients.

Key words: atorvastatin, rosuvastatin, atherosclerosis, hypercholesterolemia, endothelial dysfunction, arterial stiffness, cardiovascular risk.

For citation: Mikhin V.P., Zhilyaeva Yu.A., Chernyatina M.A. et al. Lipid-lowering and pleiotropic effects of generic statins in high-risk cardiovascular disorders in outpatient treatment // RMJ. 2016. № 19. P. 1263–1270.

Высокая заболеваемость и смертность взрослого населения в развитых странах мира от патологий сердечно-сосудистой системы, основу которых составляют ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), по-прежнему являются одной из ведущих проблем современной кардиологии [1, 2]. Достигнутые в последнее десятилетие успехи в лечении фатальных проявлений коронарной и цереброваскулярной патологии – инфаркта миокарда, ишемического инсульта за счет широкого внедрения тромболизиса, методов чрескожной коронарной ангиопластики, инновационных подходов в реабилитации позволили несколько снизить смертность и уменьшить инвалидизацию при указанных заболеваниях [3]. Однако заболеваемость ИБС и ЦВБ, а также артериальной гипертонией (АГ) и гиперлипидемией – ведущими факторами развития и прогрессирования вышеуказанных заболеваний – продолжает расти. В частности, распространенность АГ у взрослого населения в Российской Федерации в последние годы повысилась до 44% [4]. Это означает, что в ближайшее время следует ожидать прироста частоты фатальных осложнений этой патологии. Чтобы остановить «порочный конвейер» формирования фатальных событий в будущем, огромное значение приобретает коррекция факторов риска в настоящем, в частности коррекция уровня атерогенных липидов в крови – общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛНП) [5].

Важным аспектом профилактики атеросклеротического поражения коронарного и артериального русла у больных с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) выступает достижение целевых уровней атерогенных липидов крови, значения которых определяются степенью ССР [6, 7]. К сожалению, нередко при лечении пациентов с АГ в амбулаторной практике врачи ориентируются на предельно допустимые нормы содержания ХС и ХСЛНП в крови у здоровых лиц, не учитывая либо недооценивая при этом степень ССР и соответствующие ему целевые значения ХС и ХСЛНП (табл. 1). Для расчета ССР используются таблица SCORE или таблицы стратификации риска для больных АГ [8]. В Российской Федерации скрининг пациентов, побывавших на амбулаторном приеме в поликлинике, показал, что до 80% больных АГ, на-

ходящихся под диспансерным наблюдением, относятся к высокому либо очень высокому ССР [9].

В настоящее время хорошо известно, что нормальный уровень ХС в действительности является нормой лишь для лиц с отсутствием или низким уровнем ССР. При умеренном, высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), а также общий ХС должны не превышать соответствующих целевых значений (см. табл. 1), лишь тогда профилактика прогрессирования атеросклероза и фатальных сердечно-сосудистых событий может считаться эффективной. По данным исследования ЭССЕ-РФ, 56,7% взрослого населения страны имеют превышающий нормальные значения уровень ХС, а среди пациентов с различным уровнем ССР целевое значение ХС в крови наблюдается лишь у трети [10].

К сожалению, пациенты с умеренным риском, нуждающиеся в липидснижающей терапии, нередко остаются вне зоны внимания терапевта. Среди практикующих врачей бытует иллюзорное представление о распространенности больных с высоким и очень высоким риском. Без колебаний к таким относят лиц с клинической манифестацией ИБС и другими проявлениями церебрального или периферического атеросклероза. При этом забывают о том, что лица с несколькими даже невыраженными факторами риска (гипертония, возраст, курение, мужской пол) могут иметь высокий ССР. Например, курящий мужчина от 45 до 55 лет, у которого систолическое давление превышает 160 мм рт. ст., уровень ХС больше 5 ммоль/л, либо курящий мужчина старше 55 лет с любой степенью АГ и любым уровнем ХС уже относятся к разряду высокого или очень высокого риска и нуждаются в липидснижающей терапии для достижения целевого уровня ХС. Недооценка степени риска по таблице SCORE нередко происходит при наличии у пациента сахарного диабета, в этом случае результаты из таблицы должны быть умножены на 3 у женщин и на 5 у мужчин. Следует помнить, что степень снижения риска при эффективной гиполипидемической терапии обратно пропорциональна возрасту, в частности, снижение ХС на 10% ассоциируется с 54% снижением риска у мужчин до 40 лет, у лиц старше 70 лет аналогичное снижение ХС ассоциируется лишь с 20% снижением риска [11].

Таблица 1. Оптимальные значения липидов сыворотки крови в зависимости от категории риска

Липидный параметр	В популяции (низкий риск)	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
Общий ХС, ммоль/л	≤5,5	≤5,0	≤4,5	≤4,0
ХСЛНП, ммоль/л	≤3,5	≤3,0	≤2,5	≤1,8
ХСЛВП, ммоль/л	Муж. >1,0 Жен. >1,2	Муж. >1,0 Жен. >1,2	Муж. >1,0 Жен. >1,2	Муж. >1,0 Жен. >1,2
Триглицериды, ммоль/л	≤1,7	<1,7	<1,7	<1,7

Таблица 2. Содержание липидов в крови у больных ИБС на фоне терапии дженерическим препаратом аторвастатина (Торвакардом, основная группа) и оригинальным препаратом аторвастатина (Липримаром, контрольная группа)

Показатель	Группа больных	Срок исследования			
		До лечения (М±m)	Через 4 нед. терапии (М±m)	Через 12 нед. терапии (М±m)	Изменения за 12 нед., %
ХС, ммоль/л	Основная группа	7,41±0,4	5,41±0,28*	4,71±0,24*	36,3%
	Контрольная группа	7,68±0,39	5,64±0,26*	5,01±0,17*	34,8%
ХСЛНП, ммоль/л	Основная группа	5,21±0,19	3,47±0,14*	3,29±0,13*	36,9 %
	Контрольная группа	5,49±0,24	3,58±0,16*	3,41±0,14*	37,9 %
ХСЛВП, ммоль/л	Основная группа	0,99±0,02	1,01±0,03	1,05±0,03	Недостаточно
	Контрольная группа	0,94±0,02	0,96±0,02	0,99±0,02	Недостаточно
ТГ, ммоль/л	Основная группа	2,20±0,08	2,05±0,08	1,85±0,08*	15,9%
	Контрольная группа	2,63±0,12	2,39±0,09	2,21±0,15*	16,0%
ХСЛОНП, ммоль/л	Основная группа	1,03±0,02	0,94±0,03*	0,83±0,02*	19,4 %
	Контрольная группа	1,18±0,03	1,09±0,02*	1,03±0,02*	12,7%
Апо А1, г/л	Основная группа	1,04± 0,03	1,06 ±0,02	1,03±0,03	Недостаточно
	Контрольная группа	0,94± 0,03	0,96±0,03	0,98±0,03	Недостаточно
Апо В, г/л	Основная группа	1,29±0,04	1,22±0,04	1,07±0,03*	17,1 %
	Контрольная группа	1,43±0,04	1,38±0,04	1,11±0,03*	22,4 %
Коэффициент атерогенности	Основная группа	6,48±0,30	4,36±0,23*	3,48±0,19*	46,3%
	Контрольная группа	7,17±0,32	4,87±0,24*	4,06±0,20*	43,4%

Примечание. * Достоверное различие с исходными данными, $p < 0,05$.

При невозможности достижения целевых значений ХС его уровень следует снизить не менее чем на 50% при очень высоком риске и не менее чем на 30–50% при высоком риске¹, лишь тогда профилактика будет эффективной. Пациенты с проявлениями атеросклероза (ИБС, ЦВБ, поражение магистральных и периферических артерий), сочетанием АГ и сахарного диабета относятся к очень высокому ССР.

На сегодняшний день самыми эффективными и наиболее распространенными гиполипидемическими средствами являются статины, в основе действия которых лежит ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы, превращающей ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту – предшественник ХС. Гиполипидемическая и антиатерогенная активность статинов подтверждена многочисленными клиническими исследованиями [12], доказавшими их способность уменьшать вероятность фатальных сердечно-сосудистых событий, улучшать качество и продолжительность жизни [13, 14]. Для вторичной и, в особенности, первичной профилактики атеросклероза у пациентов с ССР особое значение придается сохранению функции сосудистого эндотелия [15,16], эластических свойств сосудистой стенки [17] и снижению активности воспалительных процессов в ней. Ряд параметров, характеризующих морфологию (КИМ) и жесткость сосудистой стенки, вошли в современные европейские и национальные рекомендации как субклинические критерии поражения органов-мишеней при АГ [18].

Гиполипидемический и плеiotропный эффекты дженерического препарата аторвастатина (Торвакарда)

Одним из эффективных статинов, обладающих стойкой гиполипидемической активностью и плеiotропными свойствами и получивших широкое распространение в клини-

ческой практике, является аторвастатин. Наряду с оригинальным препаратом, известным под названием Липримар и имеющим огромную доказательную базу антисклеротической эффективности, в мире производится целый ряд дженерических препаратов, содержащих аторвастатин. Несмотря на сложившееся в прежние годы недоверие к качеству и эффективности дженерических препаратов, отдельные дженерики имеют собственные клинические исследования по терапевтической эквивалентности оригинальным препарат и показывают высокую эффективность, которая сочетается с более низкой ценой, и потому пользуются заслуженной популярностью у кардиологов и терапевтов. Одним из таких препаратов, содержащих аторвастатин, является Торвакард («Зентива», группа компаний «Санофи»).

Гиполипидемическая эквивалентность Торвакарда доказана в ряде исследований [19, 20], в которых проведена сравнительная оценка влияния 12-недельной терапии препаратами Торвакард 20 мг/сут и Липримар 20 мг/сут (основная и контрольная группы соответственно по 40 больных) на уровень липидов в крови больных ИБС со стабильной стенокардией и гиперхолестеринемией. Из табл. 2 следует, что оба препарата приводили к равнозначным антиатерогенным изменениям липидного спектра сыворотки крови, снижению атерогенных аполипопротеидов В (апо В). Достоверных различий в степени воздействия препаратов Торвакард (*Zentiva k.s.*) и Липримар (*PFIZER, Goedecke GmbH*) на уровень липидов и аполипопротеидов не найдено ($p > 0,05$), что свидетельствует об эквивалентности гиполипидемической активности исследуемых препаратов.

Сравнительная оценка гиполипидемической и плеiotропной эффективности препарата Торвакард в различных дозовых режимах была выполнена у больных ИБС со стабильной стенокардией II–III функционального класса (52 человека) в сочетании с легкой или умеренной гиперхолестеринемией и не получавших в течение 3-х месяцев до включения в исследование систематически гиполипидемических средств. Препарат назначался в течение 3-х месяцев в дозе 10 мг/сут

¹ Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, НОА 2012.

Таблица 3. Содержание липидов в сыворотке крови у больных ИБС на фоне терапии аторвастатином (препарат Торвакард) в различных дозовых режимах

Показатель	Группа больных	Срок исследования		
		До лечения ($M \pm m$), $n_1=20$, $n_2=32$	Через 1 мес. терапии ($M \pm m$), $n_1=20$, $n_2=32$	Через 3 мес. терапии ($M \pm m$), $n_1=20$, $n_2=32$
Общий ХС, ммоль/л	Аторвастатин 10 мг/сут (уровень общего ХС 5,0–6,5 ммоль/л)	5,70±0,37	5,08±0,23*	4,52±0,21*
	Аторвастатин 20 мг/сут (уровень общего ХС 6,51–8,00 ммоль/л)	7,40±0,38	5,40±0,28*	4,96±0,14*
ХСЛНП, ммоль/л	Аторвастатин 10 мг/сут (уровень общего ХС 5,0–6,5 ммоль/л)	3,65±0,13	3,16±0,13*	2,64±0,16*
	Аторвастатин 20 мг/сут (уровень общего ХС 6,51–8,0 ммоль/л)	5,23±0,19	3,44±0,13*	3,19±0,11*
ХСЛВП, ммоль/л	Аторвастатин 10 мг/сут (уровень общего ХС 5,0–6,5 ммоль/л)	0,97±0,03	0,99±0,03	1,06±0,03*
	Аторвастатин 20 мг/сут (уровень общего ХС 6,51–8,00 ммоль/л)	0,99±0,04	1,02±0,03	1,07±0,04
ТГ, ммоль/л	Аторвастатин 10 мг/сут (уровень общего ХС 5,0–6,5 ммоль/л)	2,38±0,09	2,24±0,05	2,13±0,04*
	Аторвастатин 20 мг/сут (уровень общего ХС 6,51–8,00 ммоль/л)	2,20±0,08	2,05±0,07	1,85±0,08*

Примечание. * Достоверное различие с исходными данными, $p < 0,05$.

больным с уровнем ХС 5,0–6,50 ммоль/л и в дозе 20 мг/сут с уровнем ХС 6,51–8,0 ммоль/л. При недостижении в конце срока наблюдения целевых значений ХС и ХСЛНП доза аторвастатина увеличивалась. Наряду с ТГ, ХС и его фракциями определялось содержание в крови структурных липопротеидных белков – проатерогенных апо В (составляют основу ЛНП) и антиатерогенных апо А₁ (составляют основу ЛВП).

Нами было показано, что применение на фоне традиционной дезагрегантной и антиангинальной терапии даже невысоких доз аторвастатина в течение 3-х месяцев сопровождалось как гиполипидемическими эффектами, так и позитивными изменениями со стороны функциональной активности сосудистого эндотелия, интенсивности воспалительных процессов и морфологической перестройки в сосудистой стенке [21]. В частности, наблюдалось снижение уровня общего ХС, ХСЛНП, ХСЛОНП и ТГ, апо В, а также коэффициента атерогенности, что соответствует позитивным антиатерогенным изменениям липидного профиля (табл. 3).

Оценка степени дисфункции сосудистого эндотелия (ЭД) проводилась путем определения уровня эндотелина-1² в крови (тест-набор Biomedica, Австрия), а также путем регистрации величины эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) при реактивной гиперемии (РГ) [22] методом цветного доплеровского картирования с определением изменения диаметра (ΔD_{02}) ПА в процессе РГ, максимальной скорости кровотока ΔV_{02} и расчетом коэффициента ЭД, $K = ((D_0 - D_2)/D_0) / ((V_0 D_0 - V_2 D_2)/V_0 D_0)$, где $D_0 - D_2$ и $V_0 - V_2$ – изменения диаметра ПА и скорости кровотока в процессе РГ с использованием доплеронозографии (Vivid S5, General Electric, 7 МГц) [23]. При оценке ЭЗВД в про-

бе с РГ определялись типичные признаки ЭД: степень дилатации ΔD_{02} ПА колебалась в пределах 7,5–3,0% (норма – более 10%), исходные значения ΔD_{02} были снижены и составляли в группах пациентов, получавших аторвастатин, 10 и 20 мг/сут, 6,8 и 5,4% соответственно.

Применение невысоких доз аторвастатина у больных хронической ИБС также сопровождалось снижением уровня СРБ, эндотелина-1, толщины КИМ, улучшением пара-

Таблица 4. Изменение диаметра плечевой артерии, скорости кровотока и коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) в пробе с реактивной гиперемией у больных ИБС на фоне терапии аторвастатином (препарат Торвакард)

Показатель	Группа больных	Срок исследования	
		До лечения ($M \pm m$)	Через 3 мес. терапии ($M \pm m$)
ΔD_{02} , %	Аторвастатин 10 мг/сут (уровень общего ХС 5,0–6,50 ммоль/л)	6,80±0,20	6,60±0,23
	Аторвастатин 20 мг/сут (уровень общего ХС 6,51–8,0 ммоль/л)	5,40±0,19	7,90±0,18*
Прирост линейной скорости кровотока ΔV_{02} , %	Аторвастатин 10 мг/сут (уровень общего ХС 5,0–6,50 ммоль/л)	33,5±2,4	33,8±1,7
	Аторвастатин 20 мг/сут (уровень общего ХС 6,51–8,0 ммоль/л)	17,1±1,2	25,5±1,2*
КЭД, усл.ед.	Аторвастатин 10 мг/сут (уровень общего ХС 5,0–6,50 ммоль/л)	0,414±0,02	0,395±0,09
	Аторвастатин 20 мг/сут (уровень общего ХС 6,51–8,0 ммоль/л)	0,650±0,06	1,050±0,08*

Примечание. * Достоверное различие с исходными данными, $p < 0,05$.

² Эндотелин-1 – вазопрессорный пептид, генерация которого возрастает при прогрессировании эндотелиальной дисфункции атеросклеротического генеза.

МОЩНЫЙ ОТВЕТ ХОЛЕСТЕРИНОВЫМ БАРЬЕРАМ^{1,2}

УПАКОВКА
№ 60 УЖЕ
В ПРОДАЖЕ

Розукард® 20 мг

розувастатин

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

гиполипидемическое средство ГМГ-КоА редуктазы ингибитор

60 таблеток

ZENTIVA
A SANOFI COMPANY

ЛП-001704

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РОЗУКАРД®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-001704. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** розувастатин. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гиполипидемическое средство ГМГ-КоА редуктазы ингибитор. **КОД АТХ:** С10AA07. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (типа IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными; семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (2 мг/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** для таблеток 10 и 20 мг. Повышенная чувствительность к розувастатину или другим компонентам препарата; заболевания печени в активной фазе или устойчивое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз неясного генеза, печеночная недостаточность (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в крови более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений; одновременный прием циклоспорина; совместное применение с ингибиторами ВИЧ-протеаз; женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся адекватными методами контрацепции; беременность и период лактации; возраст до 18 лет. Для таблеток 40 мг (дополнительно). Наличие следующих факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза: миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; гипотиреоз; почечная недостаточность средней степени тяжести (КК 30–60 мл/мин); чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибратов; наследственных мышечных заболеваниях в анамнезе; возрасте старше 65 лет; состояниях, при которых отмечено повышение концентрации розувастатина в плазме крови; монголоидная раса; при одновременном назначении с фибратами; при чрезмерном употреблении алкоголя. Для дозировки 40 мг: при почечной недостаточности средней степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возрасте старше 65 лет; заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах; травмах; тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях; неконтролируемых судорогах; при легкой и средней степени почечной недостаточности; гипотиреозе; анамнезе мышечной токсичности; при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; наследственных мышечных заболеваниях в анамнезе; возрасте старше 65 лет; состояниях, при которых отмечено повышение концентрации розувастатина в плазме крови; монголоидная раса; при одновременном назначении с фибратами; при чрезмерном употреблении алкоголя. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь, проглатывать целиком, запивая водой, независимо от приема пищи. Дозу подбирают индивидуально. При необходимости приема препарата в дозе 5 мг следует разделить таблетку 10 мг на две части по риске. Рекомендуемая начальная доза – 5 или 10 мг 1 раз в сутки в зависимости от содержания ХС у пациента, риска развития сердечно-сосудистых осложнений и потенциального риска развития побочных эффектов. Через 4 недели доза препарата может быть увеличена. Титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском ССО, у которых при приеме дозы в 20 мг не был достигнут целевой уровень ХС, и которые будут находиться под врачебным наблюдением. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** (см. полную инструкцию по применению, приведены частые, очень частые и способные причинить серьезный ущерб здоровью побочные эффекты): головная боль, головокружение, тошнота, запор, боль в животе, миалгия, рабдомиолиз, протеинурия, астенический синдром, ангионевротический отек, повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** специфического лечения нет, проводится симптоматическая терапия. Необходим контроль показателей функции печени и активности КФК. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** ингибиторы транспортных белков, циклоспорин, ингибиторы протеазы ВИЧ, гемфибризил и другие гиполипидемические средства, фузидовая кислота, эзетимиб, эритромицин, антагонисты витамина К, антациды, содержащие алюминия и магния гидроксид, пероральные контрацептивы, фибраты (см. полную инструкцию). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ (СМ. ПОЛНУЮ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ):** следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах. Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. **ФОРМА ВЫПУСКА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. Хранить в недоступном для детей месте! Препарат нельзя применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** из аптек. По рецепту. Перед назначением обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Розукард®. 2. Jones P. et al. Am J Cardiol 2003; 92: 152–160.

ZENTIVA
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
SARU.GRSVZ.16.07.1054. Реклама.

метров эндотелийзависимой вазодилатации, что свидетельствует о позитивном влиянии препарата на морфофункциональные параметры сосудистой стенки (табл. 4, 5; рис. 1–3). При этом гиполипидемические эффекты дженерического препарата аторвастатина Торвакарда не уступают оригинальному аторвастатину.

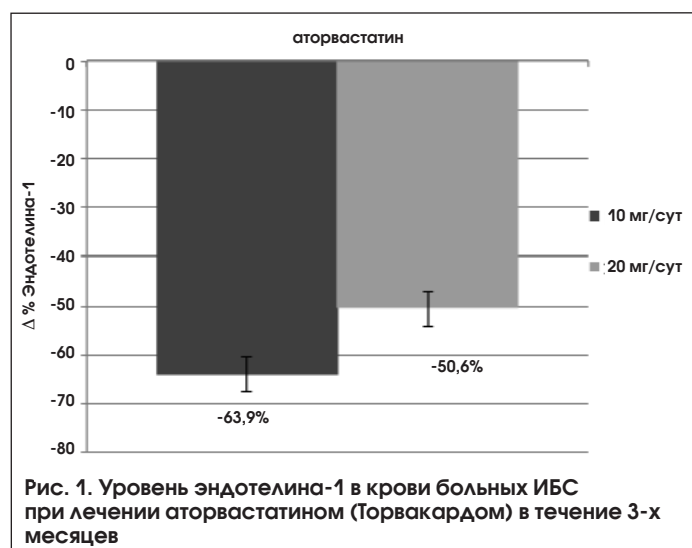
Следует заметить, что невысокие дозовые режимы не влияют на уровень СРБ, в то время как концентрация эндотелина-1, толщина КИМ и степень эндотелийзависимой вазодилатации зависят от дозы препарата.

Приведенные результаты исследований [12–14] свидетельствуют о возможности эффективной коррекции распространенных липидных и нелипидных факторов риска поражения сосудистой стенки [24] и прогрессирования атеросклероза [22, 23]. Первичная и вторичная профилактика атеросклероза у больных с ССР успешно может осуществляться с применением препарата Торвакард, гиполипидемические и плеiotропные эффекты которого подтверждены в указанных исследованиях.

Таблица 5. Концентрации эндотелина-1, СРБ в крови, изменение толщины КИМ у больных ИБС на фоне терапии аторвастатином (Торвакардом)

Показатель	Группа больных	Срок исследования	
		До лечения (M±m)	Через 3 мес. терапии (M±m)
Эндотелин-1, пг/мл	Аторвастатин 10 мг/сут (уровень общего ХС 5,0–6,5 ммоль/л)	8,56±0,61	3,09±0,37*
	Аторвастатин 20 мг/сут (уровень общего ХС 6,51–8,00 ммоль/л)	8,69±0,58	4,29±0,35*
СРБ, мг/дл	Аторвастатин 10 мг/сут (уровень общего ХС 5,0–6,5 ммоль/л)	4,0±0,24	2,18±0,13*
	Аторвастатин 20 мг/сут (уровень общего ХС 6,51–8,00 ммоль/л)	3,29±0,13	1,84±0,14*
КИМ, мм	Аторвастатин 10 мг/сут (уровень общего ХС 5,0–6,5 ммоль/л)	0,823±0,03	0,769±0,02*
	Аторвастатин 20 мг/сут (уровень общего ХС 6,51–8,00 ммоль/л)	0,769±0,02	0,698±0,02*

Примечание. * Достоверное различие с исходными данными, $p < 0,05$.



Гиполипидемические и плеiotропные эффекты дженерического препарата розувастатина Розукарда

Наличие в аптечной сети большого числа дженерических статинов делает доступной гиполипидемическую терапию, однако ставит перед врачом проблему выбора оптимального статина для пациентов с АГ высокого и очень высокого риска. Бытует мнение, что профилактику развития атеросклероза и возникновения фатальных состояний в этих случаях следует проводить исключительно статинами с умеренными антиатерогенными свойствами. Кроме того, врач должен быть уверен в полном соответствии дженерического статина оригинальному бренду и наличии у него необходимых плеiotропных свойств. Приведенные результаты исследований показали, что, несмотря на снижение уровня атерогенных липидов крови, у больных с высоким и очень высоким риском даже при отсутствии клинической манифестации атеросклероза аторвастатин не всегда помогает достичь целевого уровня ХС. В этой связи нами было предпринято исследование гипохолестеринемической активности дженерического препарата розувастатина (Розукарда («Зентива», группа компаний «Санофи») у больных АГ с высокой и очень высокой степенью ССР, у которых терапия аторвастатином не привела к достижению целевых уровней липидов.

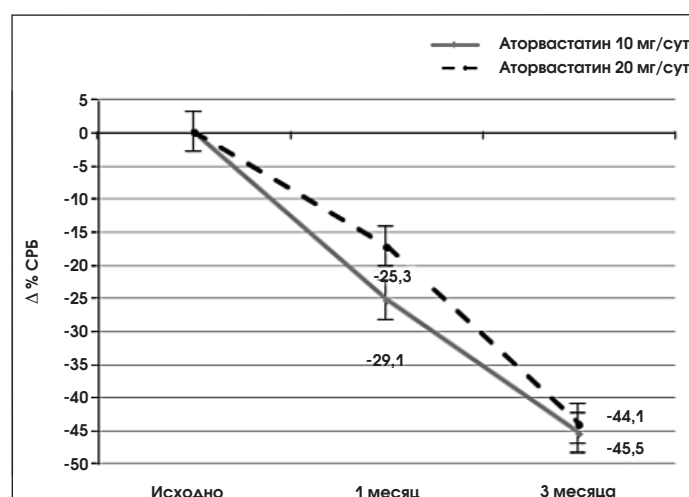


Рис. 2. Изменение уровня СРБ у больных ИБС при лечении аторвастатином (Торвакардом) 10 мг/сут либо 20 мг/сут в течение 3-х месяцев

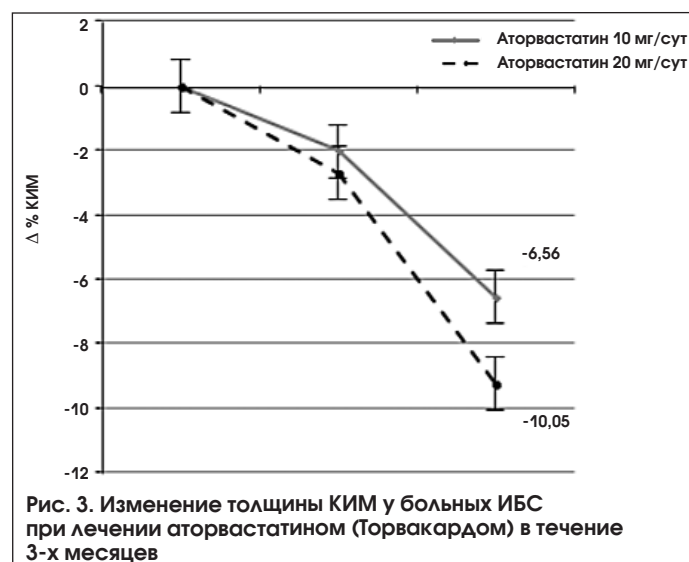


Рис. 3. Изменение толщины КИМ у больных ИБС при лечении аторвастатином (Торвакардом) в течение 3-х месяцев

Материал и методы

Исследование выполнено на группе (114 человек – 102 мужчины и 12 женщин, средний возраст $58,2 \pm 3,11$ года) больных АГ II–III степени тяжести с высоким и очень высоким ССР по SCORE, получающих гипотензивную терапию метопрололом, индапамидом и эналаприлом, а также с уровнем ХС, превышающим целевой. В течение года до включения в исследование пациенты получали терапию atorvastатином, однако целевой уровень ХС не был достигнут, в связи с чем atorvastатин был заменен на розувастатин (препарат Розукард) 10–40 мг/сут (доза определялась достижением целевого уровня ХС), длительность приема розувастатина составила 1 год. В крови оценивались концентрации ХС, ХСЛНП, ТГ, активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), содержание эндотелина-1 и СРБ. Оценивалось состояние эндотелийзависимой дисфункции сосудистого эндотелия с расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции. Статистическая обработка результатов проводилась по программе Statistica 6.0.

Результаты

Анализ липидного спектра крови больных АГ показал (табл. 6), что перед началом приема atorvastатина уровень атерогенных липидов существенно превышал как целевые, так и нормальные значения для здоровых лиц, уровень ХСЛВП в большинстве случаев был ниже 1 ммоль/л в течение 1 года терапия atorvastатином привела к снижению содержания ХС на 26%, ХСЛНП на 36%, ТГ на 24%, но не к достижению целевого уровня.

Замена atorvastатина на розувастатин (препарат Розукард) сопровождалась дальнейшим уменьшением содержания ХС, ХСЛНП, ТГ, уровень которых к 6-му месяцу терапии дополнительно сократился на 20, 53 и 8% соответственно, достиг целевого значения и сохранялся таковым в

течение последующей терапии. При этом уровень ХС и ХСЛНП зависел от суточной дозы препарата (рис. 4).

Анализ степени нарушения функции сосудистого эндотелия (табл. 7) показал, что под влиянием терапии atorvastатином концентрация эндотелина-1 сократилась на 45%, однако замена atorvastатина на розувастатин привела к дальнейшему снижению уровня эндотелина-1 к 6-му месяцу терапии еще на 22%, к 12-му месяцу – на 27%. Наряду с повышением значения коэффициента эндотелиальной дисфункции в результате годичной терапии atorvastатином (12%), терапия розувастатином (препаратом Розукард) позволила увеличить значение коэффициента еще на

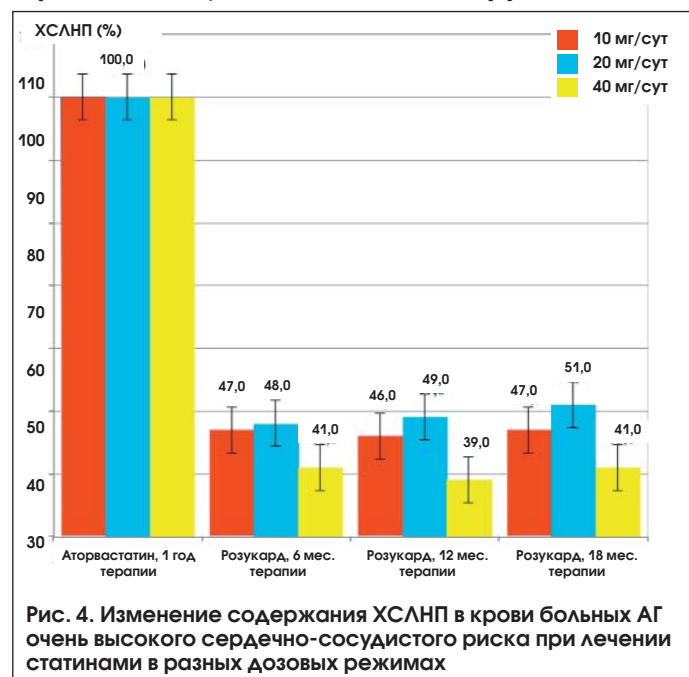


Таблица 6. Липидный профиль и содержание АСТ и АЛТ в крови больных АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска на фоне терапии статинами

Показатель	Исходно (M±m), n=114	Через 1 год лечения atorvastатином (M±m), n=114	Через 6 нед. лечения розувастатином (M±m), n=114	Через 12 нед. лечения розувастатином (M±m), n=114	Через 6 мес. лечения розувастатином (M±m), n=114	Через 12 мес. лечения розувастатином (M±m), n=114
ХС, ммоль/л	6,95±0,43	5,15±0,32*	4,35±0,34	3,93±0,25**	3,88±0,25**	3,90±0,24**
ХСЛНП, ммоль/л	4,74±0,21	3,64±0,14*	2,41±0,13**	1,92±0,08**	1,72±0,09**	1,67±0,07**
ХСЛОНП, ммоль/л	1,08±0,05	0,83±0,04*	0,69±0,03**	0,68±0,03**	0,73±0,04	0,74±0,03
ХСЛВП, ммоль/л	0,97±0,05	1,05±0,05	1,21±0,05**	1,24±0,05**	1,23±0,06**	1,26±0,05**
ТГ, ммоль/л	2,35±0,11	1,81±0,08*	1,52±0,08**	1,49±0,06**	1,60±0,07**	1,63±0,08
АСТ, ед/л	20,3±1,3	23,8±1,4	22,81±0,99	27,81±1,41	26,72±1,43	26,09±1,3
АЛТ, ед/л	23,8±1,2	28,7±1,3	26,9±1,52	34,4±1,67**	36,9±1,71**	38,02±1,82**

Примечание. * Достоверное различие с исходным значением, $p < 0,05$. ** Достоверное различие со значением после терапии atorvastатином, $p < 0,05$.

Таблица 7. Концентрации эндотелина-1 и СРБ в крови и коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) у больных АГ, получавших терапию статинами

Параметр	Исходно (M±m)	Через 1 год лечение atorvastатином (M±m)	Через 6 мес. лечения розувастатином (M±m)	Через 12 мес. лечения розувастатином (M±m)
Эндотелин-1, пг/мл	9,71±0,42	5,27±0,4*	4,07±0,3**	3,87±0,3**
КЭД	0,931±0,027	1,041±0,032*	1,206±0,039***	1,294±0,041***
СРБ, мг/дл	7,60±0,31	5,92±0,30*	4,70±0,23**	4,47±0,21**

Примечание. * Достоверное различие исходных и полученных значений при терапии atorvastатином, $p < 0,05$.

** Достоверное различие со значением после терапии atorvastатином, $p < 0,05$.

15% к 6-му месяцу и на 24% к 12-му месяцу лечения. Улучшение функции сосудистого эндотелия сочеталось со снижением уровня СРБ под влиянием аторвастатина на 22% и дополнительно под влиянием розувастатина на 20% к 6-му месяцу, на 24% к 12-му месяцу.

Примечательно, что возросшая в процессе терапии розувастатином активность АСТ и АЛТ не превышала допустимого увеличения до 3-х норм и увеличилась соответственно на 76 и 73%, что свидетельствует об отсутствии ощутимых гепатотоксичных эффектов.

Закключение

Применение розувастатина (препарата Розукард) у пациентов, не достигших целевых цифр липидов на фоне терапии аторвастатином позволяет не только дополнительно понизить уровень атерогенных липидов в крови и достигнуть их целевых значений, но за счет плеiotропных эффектов препарата обеспечить коррекцию ряда проатерогенных факторов: сократить активность воспалительных процессов в сосудистой стенке, улучшить функцию сосудистого эндотелия, что, в сочетании с гибким индивидуальным выбором дозовых режимов, безусловно, повысит эффективность профилактики фатальных и нефатальных осложнений у этой категории больных.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. № 4. С. 4–9 [Shal'nova S.A., Deyev A.D., Oganov R.G. Faktory, vliyayushchiye na smertnost' ot ser-dechno-sosudistyykh zabolevaniy v rossiyskoy populyatsii // Kardiologiya. 2005. № 4. С. 4–9 (in Russian)].
2. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований) // Терапевтический архив. 2011. № 83(1). С. 7–12 [Shal'nova S.A., Deyev A.D. Ishemicheskaya bolezнь serdtsa v Rossii: rasprostranennost' i lecheniye (po dannym kliniko-epidemiologicheskikh issledovaniy) // Terapevticheskiy arkhiv. 2011. № 83(1). С. 7–12 (in Russian)].
3. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд Й. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным Всемирного регистра CLARIFY // Кардиология. 2013. Т. 53(8). С. 28–33 [Shal'nova S.A., Oganov R.G., Steg F.G., Ford Y. Ishemicheskaya bolezнь serdtsa. So-vremennaya real'nost' po dannym Vsemirnogo Registra CLARIFY // Kardiologiya. 2013. Т. 53(8). С. 28–33 (in Russian)].
4. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 4(13). С. 4–14 [Boytsov S.A., Balanova YU.A., Shal'nova S.A. idr. Arterial'naya gipertoniya sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lecheniye i kontrol'. Po materialam issledovaniya ESSE // Kardiologiya. 2014. Т. 4(13). С. 4–14 (in Russian)].
5. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. и др. Сочетание ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14(4). С. 44–45 [Shal'nova S.A., Oganov R.G., Deyev A.D. i dr. Sochetaniye ishemicheskoy bolezni serdtsa s drugimi neinfektsionnymi zabolevaniyami v populyatsii vzroslogo naseleniya: assotsiatsii s vozrastom i faktorami riska // Kardiologiya. 2015. Т. 14(4). С. 44–45 (in Russian)].
6. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13(6). С. 4–11 [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevaniy v Rossiyskoy populyatsii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovaniya ESSE-RF // Kardiologiya. 2014. Т. 13(6). С. 4–11 (in Russian)].
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. М., 2012 [Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiyskiye rekomendatsii, V peresmotr. M., 2012 (in Russian)].
8. Диагностика и лечение артериальных гипертензий. Национальные рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии // Кардиологический вестник. 2015. Т. 10(1). С. 1–30 [Diagnostika i lecheniye arterial'nykh gipertonii. Natsional'nyye rekomendatsii Rossiyskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noy gipertonii // Kardiologicheskii vestnik. 2015. Т. 10(1). С. 1–30. (in Russian)].
9. Концевая А.В., Шальнова С.А. Популяционные модели прогнозирования сердечно-сосудистого риска: целесообразность моделирования и аналитический обзор существующих моделей // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14(6). С. 54–58 [Kontsevaya A.V., Shal'nova S.A. Populyatsionnye modeli prognozirovaniya serdechno-sosudistogo riska: tselesoobraznost' modelirovaniya i analiticheskiy obzor sushchestvuyuy-shchikh modeley // Kardiologiya. 2015. Т. 14(6). С. 54–58 (in Russian)].
10. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Профилактическая медицина. 2016. Т. 19(1). С. 15–23 [Metel'skaya V.A., Shal'nova S.A., Deyev A.D. i dr. Analiz rasprostranennosti po-kazateley, kharakterizuyushchikh aterogennost' spektra lipoproteinov, u zhiteley Rossiyskoy Federatsii (po dannym issledovaniya ESSE-RF) // Profilakticheskaya meditsina. 2016. Т. 19(1). С. 15–23 (in Russian)].
11. Law M.R., Wald N.J., Thompson S.G. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? // BMJ. 1994. Vol. 308. P. 367–372.
12. Farmer J.A., Gotto A.M. Jr. The Heart Protection Study: expanding the boundaries for high-risk coronary disease prevention // Am J Cardiol. 2003 Jul 3. Vol. 92(1A). P. 3i–9i.
13. Kaplan N.M. The ASCOT trial: a closer look // J Hypertens. 2006 Feb. Vol. 24(2). P. 211–214.
14. Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. Т. 5(6). С. 95–107 [Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Smertnost' ot serdechno-sosudistyykh i drugikh khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy sredi trudospobnogo naseleniya Rossii // Kardiologiya. 2006. Т. 5(6). С. 95–107 (in Russian)].
15. Okazaki S., Yokoyama T., Miyauchi K. et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study // Circulation. 2004. Vol. 110(9). P. 1061–1068.
16. Милиагин В.А., Осипенкова Т.А., Жигунова Е.П., Поляков М.В. Роль объемной сфигмографии в определении сердечно-сосудистого риска. Сб: Профилактика. 2015. Науч.-практ. конф. с междунар. участием. Серия «Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Специальный выпуск». Российское кардиологическое общество. 2015. С. 13а–13б [Milyagin V.A., Osipenkova T.A., Zhigunova Ye.P., Polyakov M.V. Rol' ob'yemnoy sfigmografii v opredelenii serdechnososudistogo riska. Sb: Profilaktika. 2015. Nauch.-no-prakt. konf. s mezhd. uchastiyem. Ser. «Kardiologiya. 2015. С. 13а–13б (in Russian)].
17. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Возможность коррекции дисфункции эндотелия на фоне комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология. 2015. Т. 55(30). С. 17–20 [Statsenko M.Ye., Derevyanchenko M.V. Vozmozhnosti korrektsii disfunktsii endote-liya na fone kombinirovannoy antigipertenzivnoy terapii u bol'nykh arterial'noy gi-pertoniiyey s sakharnym diabetom 2-go tipa // Kardiologiya. 2015. Т. 55(30). С. 17–20 (in Russian)].
18. Диагностика и лечение артериальных гипертензий. Национальные рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии // Кардиологический вестник. 2015. Т. 10(1). С. 1–30 [Diagnostika i lecheniye arterial'nykh gipertonii. Natsional'nyye rekomendatsii Rossiyskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noy gipertonii // Kardiologicheskii vestnik. 2015. Т. 10(1). С. 1–30 (in Russian)].
19. Жилыева Ю.А., Михин В.П., Громнацкий Н.И., Жилыева О.А., Панченко Г.В. Состояние параметров перекисного окисления липидов крови и эластических свойств сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца на фоне терапии дженерическими статинами. Курск. науч.-практ. вестник «Человек и его здоровье». 2013. Т. 4. С. 66–72 [Zhilyayeva Yu.A., Mikhin V.P., Gromnatskiy N.I., Zhilyayeva O.A., Panchenko G.V. Sostoyaniye parametrov perekisnogo okisleniya lipidov krovi i elastic-heskikh svoystv sosudistoy stenki u bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa na fone terapii dzhenericheskimi statinami. Kursk. nauch.-prakt. vestnik «Chelovek i yego zdorov'ye». 2013. Т. 4. С. 66–72 (in Russian)].
20. Михин В.П., Жилыева Ю.А. Дженерические статины в клинической практике: дешевые заменители или достойная альтернатива брендам // Архив внутренней медицины. 2012. Т. 4(2). С. 21–25 [Mikhin V.P., Zhilyayeva Yu.A. Dzhenericheskiye statiny v klinicheskoy praktike: de-shevyeye zameniteli ili dostoinaya al'ternativa brendam // Arkhiv vnutrenney meditsiny. 2012. Т. 4(2). С. 21–25. (in Russian)].
21. Михин В.П., Жилыева Ю.А., Громнацкий Н.И. Плеiotропная эффективность невысоких доз торвакарда у больных хронической ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2016. Т. 11(5). С. 54–58 [Mikhin V.P., Zhilyayeva Yu.A., Gromnatskiy N.I. Pleotropnaya effektivnost' nevy-sokikh doz torvakarda u bol'nykh khronicheskoy ishemicheskoy bolezniyu serdtsa // Kardiologiya. 2016. Т. 11(5). С. 54–58 (in Russian)].
22. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992. Т. 340. P. 1111–1115.
23. Иванова О.В., Рогозова А.Н., Балахонova Т.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией // Кардиология. 1998. Т. 38(3). С. 37–41 [Ivanova O.V., Rogozova A.N., Balakhonova T.V. Opredeleniye chuvstvitel'nosti ple-chevoy arterii k napryazheniyu sdviga na endotelii kak metod otsenki sostoyaniya endote-lyazavisimoy vazodilatsii s pomoshch'yu ul'trazvuka vysokogo razresheniya u bol'nykh s arterial'noy gipertenziiyey // Kardiologiya. 1998. Т. 38(3). С. 37–41 (in Russian)].
24. Сусяков А.В. Современные подходы в лечении дислипидемий: от научных дискуссий к конкретному больному // Медицинский совет. 2015. Т. 2. С. 94–103 [Susekov A.V. Sovremennyye podkhody v lechenii dislipidemiyy: ot nauchnykh diskussiy k konkretnomu bol'nomu // Meditsinskiy sovet. 2015. Т. 2. С. 94–103 (in Russian)].

Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных лекарственных форм метопролола в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

К.м.н. Г.Г. Шехян¹, к.м.н. А.А. Ялымов¹, к.м.н. А.М. Щикота¹, д.м.н. В.С. Задионченко¹,
д.м.н. С.А. Терпигорев², к.м.н. Т.Г. Кабанова²

¹ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

²ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

Артериальная гипертензия (АГ) – мультифакторное заболевание, имеющее генетическую предрасположенность и характеризующееся стойким повышением систолического (>140 мм рт. ст.) и диастолического (>90 мм рт. ст.) артериального давления (АД). Как правило, в первую очередь пациентам с АГ назначают антагонисты рецепторов ангиотензина II или ингибиторы АПФ, однако многие пациенты имеют различные ограничения относительно этих препаратов. В подобных случаях в качестве антигипертензивного средства могут быть выбраны бета-блокаторы (ББ) благодаря их способности влиять на все звенья сердечно-сосудистого континуума – от нормализации АД до обратного ремоделирования левого желудочка сердца. К таким препаратам относится метопролол – селективный блокатор бета₁-адренорецепторов без внутренней симпатомиметической активности, со слабым мембраностабилизирующим действием. Безопасность и эффективность метопролола сукцината при лечении больных АГ, стабильной стенокардией, различными нарушениями ритма сердца и ХСН, при вторичной профилактике ИМ, а также его ослабляющее влияние на прогрессирование атеросклеротического процесса доказаны в крупных многоцентровых исследованиях. Однако сравнительных исследований гипотензивного эффекта различных форм метопролола немного. В предлагаемой статье изложены данные впервые предпринятого исследования по сравнительному изучению клинической эффективности и безопасности генерического лекарственного средства Эгилон С и оригинального лекарственного средства Беталок ЗОК у пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бета-блокаторы, метопролола сукцинат, Эгилон С, Беталок ЗОК, антигипертензивная терапия.

Для цитирования: Шехян Г.Г., Ялымов А.А., Щикота А.М. и др. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных лекарственных форм метопролола в терапии сердечно-сосудистых заболеваний // РМЖ. 2016. № 19. С. 1271–1275.

ABSTRACT

Comparative efficacy and safety of metoprolol formulations in the treatment of cardiovascular diseases

Shekhyan G.G.¹, Yalymov A.A.¹, Shchikota A.M.¹, Zadionchenko V.S.¹, Terpigorev S.A.², Kabanova T.G.²

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

²M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

Hypertension (or high blood pressure) is a multifactorial disease with genetic predisposition characterized by persistent increase in systolic (> 140 mm Hg) and diastolic (> 90 mm Hg) blood pressure (BP). As a rule, hypertensives are prescribed with angiotensin II receptor antagonists or ACE inhibitors. However, many persons have contraindications to the use of these drugs. In these patients, beta blockers can be recommended due to their effects on the whole of cardiovascular components (i.e., they reduce high BP and provide reverse remodeling of the left ventricle). Metoprolol is a selective blocker of beta₁-adrenoreceptors without intrinsic sympathomimetic activity but with weak membrane stabilizing effects. Large multicenter trials demonstrate the efficacy and safety of metoprolol succinate in hypertension, stable angina, heart rhythm disorders, chronic heart failure, secondary prevention of myocardial infarction, and atherosclerosis. However, there are few comparative studies on hypotensive effect of various metoprolol formulations. This paper reviews the results of pioneer comparative study on clinical efficacy and safety of generic Egilon S and brand-name Betaloc ZOK in hypertension.

Key words: hypertension, beta blockers, metoprolol succinate, Egilon S, Betaloc ZOK, antihypertensive therapy.

For citation: Shekhyan G.G., Yalymov A.A., Shchikota A.M. et al. Comparative efficacy and safety of metoprolol formulations in the treatment of cardiovascular diseases // RMJ. 2016. № 19. P. 1271–1275.

Артериальная гипертензия (АГ) – мультифакторное заболевание, имеющее генетическую предрасположенность и характеризующееся стойким повышением систолического (>140 мм рт. ст.) и диастолического (>90 мм рт. ст.) артериального давления (АД). АГ является широко распространенным хроническим заболеванием и занимает ведущее

место в структуре причин нетрудоспособности, инвалидизации и сердечно-сосудистой смертности во многих странах мира. По данным ВОЗ (1997 г.), распространенность АГ среди взрослого населения колеблется от 10 до 20%, если в качестве критерия выбрать АД 160/90 мм рт. ст. и еще выше, если в качестве критерия принять более низкие значения АД. В развитых и развивающихся странах АГ об-

наруживается у 25–35% взрослого населения и у 60–70% лиц старше 60 лет [1, 2].

АГ – основной фактор смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, доля которых в структуре общей смертности, по данным ВОЗ (1996 г.), составляет 20–50%. К причинам летального исхода АГ относятся инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), инсульт, почечная недостаточность, периферические сосудистые расстройства. Число людей с неконтролируемой АГ увеличилось с 600 млн в 1980 г. до 1 млрд в 2008 г., по прогнозу на 2025 г. их количество возрастет до 1,56 млрд. Важное медико-социальное значение этого заболевания обусловлено не только высокой распространенностью в общей популяции, но и большим количеством сердечно-сосудистых осложнений, в т. ч. со смертельным исходом – ежегодно в мире причиной смерти 9,4 млн человек становится повышенное АД [1].

По данным MacMahon (1990 г.), снижение диастолического артериального давления (ДАД) всего на 5–6 мм рт. ст. связывается со снижением смертности от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на 21%, частоты инсультов – на 42%, ИМ – на 14%. Результаты исследования Veterans Administration показали, что лечение АГ позволяет снизить частоту осложнений этого заболевания в течение 5 лет с 55 до 18% [2].

На начальных стадиях АГ без факторов риска сердечно-сосудистых осложнений пациентам может быть предложена терапия одним гипотензивным препаратом, и в качестве препарата выбора выступают обычно либо ингибиторы АПФ, либо антагонисты рецепторов к ангиотензину II. Вместе с тем многие пациенты имеют различные ограничения относительно этих препаратов, по этой причине в качестве антигипертензивного препарата могут быть выбраны бета-блокаторы (ББ) благодаря их способности влиять на все звенья сердечно-сосудистого континуума – от нормализации АД до обратного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) сердца. Перечень заболеваний, при которых с успехом используются препараты данной группы, в настоящее время насчитывает несколько десятков наименований и постоянно пополняется: АГ, ХСН, ишемическая болезнь сердца, нарушение ритма сердца, поражение миокарда неишемического происхождения (гипертрофическая кардиомиопатия) и др. [3–5].

ББ – это гетерогенная группа фармакологических препаратов, насчитывающая десятки форм, которые существенно различаются как по клинической эффективности, так и по безопасности, что делает их весьма неодинаковыми по лечебному эффекту. В связи с этим Европейским и Российским обществами кардиологов для лечения пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы рекомендованы разные представители группы ББ [3–5].

Фармакокинетика метопролола

Метопролол является селективным блокатором бета₁-адренорецепторов без внутренней симпатомиметической активности, со слабым мембраностабилизирующим действием. Являясь жирорастворимым, метопролол плохо растворяется в воде, в связи с чем в состав лекарственных препаратов входит в виде солей. После всасывания в пищеварительном тракте происходит расщепление соли и метопролол становится активным ингредиентом. Вид соли определяет различия в фармакокинетике и скорости поступления метопролола в кровь, в то время как эффектив-

ность препарата определяется его концентрацией в крови. Использование ретардных технологий позволяет существенно улучшить фармакокинетические параметры препарата и нивелировать недостатки соли [4].

Метопролола сукцинат быстро и почти полностью (более чем на 90%) всасывается в желудочно-кишечном тракте, на 10% связывается с белками плазмы крови, легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени на 80–100%, причем пресистемный метаболизм при первом прохождении через печень достигает 65–80%. Биодоступность составляет 50%, причем системная биодоступность лекарственной формы метопролола с контролируемым высвобождением активного вещества примерно на 20–30% ниже, чем у стандартной лекарственной формы. Это связано с более активным расщеплением метопролола печенью, который медленно высвобождается из лекарственной формы. Метопролола сукцинат активно преобразуется в ходе обмена веществ с образованием 4-х метаболитов, не обладающих заметной фармакологической активностью. Лишь 5% дозы выводится с мочой в неизменном виде. Примерно 12% метопролола сукцината связывается с сывороточным альбумином.

Флуктуация (колебание минимальной и максимальной концентрации препарата в крови) при однократном приеме метопролола сукцината в различных дозах стабильно низкая, т. е. при однократном приеме метопролола сукцината отмечается постоянная на протяжении суток концентрация препарата в плазме крови, что позволяет принимать его 1 раз в сутки и соответственно увеличивает приверженность пациентов лечению, а также обеспечивает минимальную частоту побочных эффектов. Последнее связывают с устранением при приеме метопролола сукцината периодов как очень высоких, превосходящих терапевтические, концентраций, которые ассоциированы с утратой препаратом селективности, так и периодов низких концентраций, которые могут сопровождаться развитием «синдрома отмены» или даже «синдрома рикошета» [3, 4].

Побочные эффекты

Общеизвестно, что значительную часть нежелательных эффектов и противопоказаний к применению ББ (например, бронхоспазм, сужение периферических сосудов, повышение атерогенности плазмы крови, гиперкалиемия, гиперурикемия, расстройства центральной нервной системы и др.) определяет влияние этих препаратов на бета₂-адренорецепторы. Особенностью кардиоселективных ББ по сравнению с неселективными (пропранолол) является большее сродство к бета₁-адренорецепторам сердца, чем к бета₂-адренорецепторам, поэтому использование в небольших и средних дозах высокоселективных ББ значительно уменьшает риск развития указанных нежелательных эффектов [4].

В качестве наиболее часто встречающихся побочных эффектов метопролола выделяют усталость, утомляемость, головную боль, нарушение сна, головокружение, диспептические явления, похолодание конечностей. Однако большая часть побочных эффектов, вызываемых метопролола сукцинатом, кратковременны, протекают они в легкой форме и наблюдаются на ранних стадиях лечения.

Эффективность и безопасность метопролола

Безопасность и эффективность метопролола сукцината при лечении больных АГ, стабильной стенокардией, различ-

ными нарушениями ритма сердца и ХСН, при вторичной профилактике ИМ, а также его ослабляющее влияние на прогрессирование атеросклеротического процесса доказаны в крупных многоцентровых исследованиях [2, 3, 5, 6].

Сравнительных исследований гипотензивного эффекта различных форм метопролола немного. В предлагаемой статье изложены данные впервые предпринятого исследования по сравнительному изучению клинической эффективности и безопасности генерического лекарственного средства Эгилон С и оригинального лекарственного средства Беталок ЗОК у пациентов с АГ.

Материал и методы

В основную группу сравнительного рандомизированного клинического исследования вошли пациенты, получавшие препарат Эгилон С, в контрольную группу – пациенты, получавшие препарат Беталок ЗОК. Исследование проведено на 60 пациентах (возраст 35–70 лет) с верифицированной АГ I–II степени. Длительность исследования составила 90 дней.

Критерии включения в исследование

1. Возраст 35–70 лет.
2. Способность пациента выполнять предписания врача-исследователя, соблюдать предусмотренные протоколом процедуры.
3. Клинически верифицированный диагноз АГ I–II степени.
4. Признаки гипертрофии ЛЖ по ЭКГ (критерий Соколова – Лайона более 38 мм, Корнельский индекс 2440 мс) или ЭхоКГ (индекс массы миокарда ЛЖ более 125 г/м² у мужчин и 110 г/м² у женщин).
5. Подписанное пациентом информированное согласие.

Критерии не включения в исследование

1. Повышенная чувствительность к компонентам референтного или тестируемого лекарственного средства или другим бета-блокаторам.
2. Атриовентрикулярная блокада II–III степени, подозрение на острый ИМ, нестабильное течение стенокардии, манифестная и клинически значимая синусовая брадикардия (ЧСС <50 уд/мин), кардиогенный шок.
3. Артериальная гипотония с показателями САД ≤ 90 мм рт. ст.
4. Застойная сердечная недостаточность (II–IV функционального класса по классификации NYHA) и/или продолжительное или периодическое лечение препаратами, повышающими сократимость сердечной мышцы (стимулирование бета-рецепторов).
5. Острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ, коронарная ангиопластика или шунтирование в течение последних 6 мес. до включения в исследование.
6. Тяжелое поражение периферических артерий.
7. Поражение клапанов, оказывающее влияние на гемодинамику.
8. Хирургические операции на сердце в течение последних 4-х мес., предшествующих лечению метопрололом.
9. Метаболический ацидоз, бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, псориаз, феохромоцитома, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия.
10. Одновременное внутривенное введение блокаторов кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), а также применение других антиаритмических средств, бло-

каторов симпатических ганглиев, ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), норадреналина, адреналина и других симпатомиметиков, альфа-метилдопы и сердечных гликозидов.

11. Указание на наличие психического заболевания, алкогольной, наркотической зависимости.
12. Хроническая печеночная недостаточность.
13. Хроническая почечная недостаточность.
14. Онкологическое заболевание.
15. Беременность и период лактации.
16. Участие в других клинических исследованиях менее чем за 30 дней до настоящего исследования.

В основную группу вошли 30 пациентов, средний возраст – 49,00±8,10 года, из них 11 (36,7%) мужчин и 19 (63,3%) женщин, получавших препарат Эгилон С. В контрольную группу включено 30 пациентов, средний возраст – 50,00±7,93 года, из них – 13 (43,3%) мужчин и 17 (56,7%) женщин, получавших препарат Беталок ЗОК. Сравнительная характеристика двух групп пациентов представлена в таблице 1.

Первоначальная доза исследуемых препаратов Эгилон С и Беталок ЗОК составила 50 мг/сут. При необходимости (отсутствие снижения АД на 10% в течение 4-х недель терапии, ЧСС > 60 уд/мин) доза повышалась до 100 мг/сут. За критерий хорошей гипотензивной переносимости препарата было принято достижение целевого АД (<140/90 мм рт. ст.).

Всем пациентам проводились общеклинические и биохимические исследования, ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование артериального давления (СМАД) при каждом из 4-х визитов. Кроме того, проводилась оценка качества жизни (КЖ) пациентов по анкете Всесоюзного кардиологического научного центра (ВКНЦ) в модификации Иркутской государственной медицинской академии (ИГМА) (2000 г.) и оценка сравнительной безопасности препаратов по шкале UKU. ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом аппарате Vivid7 (США), СМАД – на оборудовании Zymed (США) с расчетом всех стандартных показателей [1].

Эффективность проводимой терапии определялась по конечным точкам. **Первичная конечная точка:** доля пациентов в каждой группе, достигших целевого АД

Таблица 1. Характеристика пациентов основной и контрольной групп

Параметр	Контрольная группа	Основная группа
Число пациентов:	30	30
женщины	19 (63,3%)	17 (56,7%)
мужчины	11 (36,7%)	13 (43,3%)
Средний возраст	49,00±8,10	50,00±7,93
АГ I степени, риск 1	5 (16,7%)	4 (13,3%)
АГ I степени, риск 2	16 (53,3%)	19 (63,3%)
АГ I степени, риск 2, желудочковая экстрасистолия	1 (3,3%)	0
АГ II степени, риск 2	7 (23,3%)	7 (23,4%)
АГ II степени, риск 2, желудочковая экстрасистолия	1 (3,3%)	0
Ожирение I степени	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Нарушение гликемии натощак	0	1 (3,3%)
Дислипидемия	0	2 (6,7%)

(<140/90 мм рт. ст.) на каждой из доз – 50 мг/сут и 100 мг/сут; частота гипертонических кризов в течение месяца (на каждой из доз – 50 мг/сут и 100 мг/сут); оценка данных СМАД. **Вторичные конечные точки:** оценка КЖ пациентов по анкете ВКНЦ в модификации ИГМА (2000 г.); частота развития и степень тяжести побочных реакций в каждой группе, зарегистрированных в ходе исследования, с оценкой степени их выраженности; оценка сравнительной безопасности препаратов по шкале UKU.

Результаты

До начала лечения пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по исходному уровню АД. В течение 1-го месяца лечения препаратом Эгилон С 50 мг/сут у 24 (80%) пациентов основной группы были достигнуты целевые уровни АД. У 6 (20%) пациентов целевой уровень АД

на 50 мг/сут в течение 1-го месяца достигнут не был, в связи с чем доза была увеличена до 100 мг/сут.

К 3-му месяцу исследования 29 (96,7%) пациентов основной группы и 30 (100%) контрольной группы достигли целевого уровня АД. Полученные результаты свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности обоих препаратов.

По данным СМАД отмечено достоверное ($p<0,0001$) снижение всех анализируемых показателей АД в течение суток (среднесуточное АД, среднесуточное САД и ДАД, среднее САД и ДАД в течение суток в дневное и ночное время). Таким образом, можно говорить о сходном влиянии исследуемых препаратов на уровень АД в разное время суток (табл. 2 и 3).

По результатам исследования отмечено урежение ЧСС на фоне приема препаратов Эгилон С и Беталок ЗОК, по-

Таблица 2. Динамика показателей суточного мониторирования АД у пациентов основной группы (n=30)

Показатель		Визит 1, 1-й день	Визит 2, 30–31-й день	Визит 3, 60–61-й день	Визит 4, 90–91-й день
За сутки	Среднее АД, мм рт. ст.	100,68±1,73	96,80±1,52**	88,79±1,60**	88,39±1,44**
	Среднее САД, мм рт. ст.	134,70±2,07	124,13±1,83**	121,43±1,91**	120,03±1,82**
	Среднее ДАД, мм рт. ст.	83,67±1,67	74,33±1,49**	72,47±1,53**	72,57±1,33**
	ЧПАД (BP load), % САД	53,27±4,89	26,10±4,26**	23,70±4,43**	18,57±3,53**
	ЧПАД (BP load), % ДАД	55,23±5,30	24,03±4,03**	24,20±5,14**	19,37±3,63**
Дневное	Среднее АД, мм рт. ст.	104,44±1,71	93,68±1,52**	91,20±1,83**	91,40±1,44**
	Среднее САД, мм рт. ст.	139,20±2,02	127,10±1,81**	123,80±2,16**	123,33±1,82**
	Среднее ДАД, мм рт. ст.	87,07±1,67	76,97±1,51**	74,90±1,74**	75,43±1,32**
	ЧПАД (BP load), % САД	55,90±4,94	24,87±4,37**	22,83±4,79**	17,70±3,48**
	ЧПАД (BP load), % ДАД	55,9±5,5	23,17±4,31**	23,17±5,59**	18,00±3,68**
Ночное	Среднее АД, мм рт. ст.	88,36±2,19	82,16±1,65*	80,30±1,28*	79,76±1,68*
	Среднее САД, мм рт. ст.	120,07±2,61	114,73±2,11*	112,10±1,77*	110,80±2,29*
	Среднее ДАД, мм рт. ст.	72,50±2,05	65,87±1,55*	64,40±1,16*	64,23±1,43*
	ЧПАД (BP load), % САД	43,67±6,01	28,10±5,09*	26,03±4,72*	18,57±5,09*
	ЧПАД (BP load), % ДАД	51,27±5,88	26,77±4,66*	26,73±4,77*	20,87±4,92*

Примечание: ЧПАД – частота повышения АД, $M\pm m$, * $p<0,05$, ** $p=0,0001$.

Таблица 3. Динамика показателей суточного мониторирования АД у пациентов контрольной группы (n=30)

Показатель		Визит 1, 1-й день	Визит 2, 30–31-й день	Визит 3, 60–61-й день	Визит 4, 90–91-й день
За сутки	Среднее АД, мм рт. ст.	97,78±1,42**	87,98±1,03**	86,50±1,33**	86,97±1,05**
	Среднее САД, мм рт. ст.	132,33±1,83**	120,67±1,36**	117,50±1,57**	118,50±1,32**
	Среднее ДАД, мм рт. ст.	80,50±1,46**	71,63±1,01**	71,00±1,29**	71,20±1,03**
	ЧПАД (BP load), % САД	45,77±4,85**	20,17±3,38**	15,30±2,79**	16,90±2,98**
	ЧПАД (BP load), % ДАД	43,67±4,54**	21,67±4,40**	17,93±3,45**	14,47±2,61**
Дневное	Среднее АД, мм рт. ст.	100,60±1,45**	90,98±1,16**	89,19±1,46**	90,43±1,15**
	Среднее САД, мм рт. ст.	135,80±1,91**	123,67±1,52**	120,43±1,70**	122,43±1,43**
	Среднее ДАД, мм рт. ст.	83,0±1,5**	74,63±1,10**	73,57±1,42**	74,43±1,15**
	ЧПАД (BP load), % САД	45,00±5,22**	20,23±3,65**	15,53±3,27**	17,07±3,30**
	ЧПАД (BP load), % ДАД	42,07±4,90**	18,03±3,71**	17,13±3,65**	13,73±2,9**
Ночное	Среднее АД, мм рт. ст.	86,79±1,40**	78,62±0,89**	77,24±1,23**	77,03±0,97**
	Среднее САД, мм рт. ст.	120,03±1,99**	111,07±1,38**	107,27±1,38**	107,1±1,5**
	Среднее ДАД, мм рт. ст.	70,17±1,30**	62,40±0,95**	62,23±1,27**	62,00±0,88**
	ЧПАД (BP load), % САД	47,47±5,62**	20,47±3,67**	13,57±3,20**	15,03±2,95**
	ЧПАД (BP load), % ДАД	47,67±4,89**	20,57±2,93**	19,57±4,23**	15,37±2,68**

Примечание: $M\pm m$, * $p<0,05$, ** $p=0,0001$.

лученные результаты были сравнимы в обеих группах. В основной и контрольной группах на фоне лечения достоверных различий в количестве нарушений ритма и проводимости сердца не получено. Дозу препарата из-за снижения ЧСС корригировать не приходилось (табл. 4 и 5).

Динамика клинического состояния пациентов обеих групп в процессе лечения была положительной, что выразилось в достижении целевых уровней АД, отсутствии гипертонических кризов к концу периода наблюдения. При анализе общеклинических показателей, клинического анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи достоверных изменений как в основной, так и в контрольной группе не отмечено.

Выраженность побочных эффектов в обеих группах оценивалась с помощью шкалы оценки побочного действия лекарств UKU у мужчин и женщин отдельно. Шкала UKU включает 48 наиболее часто возникающих вследствие фармакотерапии симптомов, распределенных по группам: психические, неврологические, вегетативные и др. Различия между мужчинами и женщинами основной группы и контрольной группы по отдельным пунктам и общая балльная оценка побочных действий определялась по баллам с поправкой на исходное состояние на всех этапах наблюдения. Нежелательные явления, регистрируемые по шкале UKU, не были выявлены ни по одному симптому как в основной, так и в контрольной группе среди мужчин и среди женщин. Таким образом, достоверного различия между исследуемыми группами по тяжести развития побочных эффектов не отмечено.

Одной из задач настоящего исследования явилось изучение КЖ пациентов с АГ по анкете ВКНЦ в модификации ИГМА. При анализе показателей КЖ в основной и контрольной группах не найдено достоверных различий. На

фоне 3-х месяцев лечения у пациентов, принимающих препарат Эгилон С, отмечено статистически значимое уменьшение приступов головной боли, а у пациентов, принимающих препарат Беталок ЗОК, выявлено уменьшение приступов головной боли и головокружения.

Заключение

Анализ клинической эффективности и безопасности генерического лекарственного средства Эгилон С и оригинального лекарственного средства Беталок ЗОК у пациентов с артериальной гипертензией показал сопоставимую клиническую эффективность.

Показатели эффективности как по первичной, так и по вторичным конечным точкам, не имели статистически значимых различий среди пациентов основной и контрольной групп. На фоне 3-х месяцев терапии препаратами Эгилон С и Беталок ЗОК все пациенты достигли целевых значений АД, клиническое состояние пациентов улучшилось, не было зафиксировано гипертонических кризов, уменьшилось количество приступов головной боли и головокружения. Полученные результаты были сопоставимы в основной и контрольной группах, что позволяет сделать вывод об эквивалентности исследуемых лекарственных препаратов.

При анализе показателей КЖ в основной и контрольной группах не найдено достоверных различий. У пациентов на фоне лечения препаратом Эгилон С реже возникала головная боль. Анализ безопасности препарата Эгилон С по данным шкалы UKU не выявил побочных реакций. Таким образом, т. к. полученные в ходе исследования данные по безопасности лекарственных средств Эгилон С и Беталок ЗОК оказались сопоставимы, следует сделать вывод о хорошей переносимости и безопасности лекарственного средства Эгилон С.

Таблица 4. Динамика показателей ЭКГ в 12 отведениях у пациентов основной группы (n=30)

Показатель	Визит 1, 1-й день	Визит 2, 30–31-й день	Визит 3, 60–61-й день	Визит 4, 90–91-й день
ЧСС, уд/мин	72,67±9,71	67,37±9,01*	66,47±10,04	66,60±10,51*
Интервал PR, с	0,15±0,02	0,16±0,03	0,16±0,02	0,15±0,02
QRS, с	0,09±0,01	0,09±0,01	0,11±0,13	0,09±0,01
Интервал QT, с	0,37±0,04	0,38±0,03	0,38±0,03	0,39±0,04

Примечание: $M \pm m$, * $p < 0,05$.

Таблица 5. Динамика показателей ЭКГ в 12 отведениях у пациентов контрольной группы (n=30)

Показатель	Визит 1, 1-й день	Визит 2, 30–31-й день	Визит 3, 60–61-й день	Визит 4, 90–91-й день
ЧСС, уд/мин	69,67±11,12	65,23±12,07	67,40±7,95	67,77±8,90
Интервал PR, с	0,16±0,02	0,15±0,02	0,16±0,02	0,16±0,02
QRS, с	0,09±0,01	0,09±0,01	0,09±0,01	0,09±0,01
Интервал QT, с	0,37±0,03	0,37±0,03	0,38±0,03	0,38±0,03

Примечание: $M \pm m$.

Литература

- Булгак А.Г., Бельская М.И., Ковш Е.В. и др. Оценка эффективности и безопасности лекарственного средства «Эгилон СР» в сравнении с лекарственным средством «Беталок ЗОК» у пациентов с артериальной гипертензией // Медицинские новости. 2016. № 9. С. 55–58 [Bulgak A.G., Bel'skaya M.I., Kovsh E.V. i dr. Ocenka ehffektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo sredstva «Ehgilok SR» v sravnenii s lekarstvennym sredstvom «Betalok ZOK» u pacientov s arterial'noj gipertenziej // Medicinskie novosti. 2016. № 9. С. 55–58 (in Russian)].
- Задонченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю., Щикота А.М., Ялымов А.А. Особенности комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертензии // Рус. мед. журн. 2011. Т. 19. № 26. С. 1630–1639 [Zadonchenko V.S., Shekhyan G.G., Timofeeva N.Yu., Shchikota A.M., Yalymov A.A. Osobenosti kombinirovannoy antigipertenzivnoy terapii v sovremennom lechenii arterial'noj gipertenzii // Rus. med. zhurn. 2011. Т. 19. № 26. С. 1630–1639 (in Russian)].
- Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Манешина О.А. и др. Метопролола сулцинат и тартрат: влияет ли соль на эффективность препарата? // Здоровье Украины. 2007. № 9. С. 28 [Belousov Yu.B., Leonova M.V., Maneshina O.A. i dr. Metoprolola sukcinat i tartat: vliyaet li sol' na ehffektivnost' preparata? // Zdorov'e Ukrainy. 2007. № 9. С. 28 (in Russian)].
- Кукес В.Г., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Клиническая фармакология -адреноблокаторов // Рус. мед. журн. 2005. № 14. С. 932–937 [Kukes V.G., Sychev D.A., Andreev D.A. Klinicheskaya farmakologiya -adrenoblokatorov // Rus. med. zhurn. 2005. № 14. С. 932–937 (in Russian)].
- Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Дзяк Г.В. и др. Антигипертензивная эффективность метопролола тартрата ретард у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией // Рос. кардиол. журн. 2006. № 2. С. 67–72 [Sirenko Yu.N., Rekovets O.L., Dzyak G.V. i dr. Antigipertenzivnaya ehffektivnost' metoprolola tartrata retard u bol'nyh s myagkoy i umerennoy arterial'noj gipertenziej // Ros. kardiolog. zhurn. 2006. № 2. С. 67–72 (in Russian)].
- Кисляк О.А. Современные принципы лечения артериальной гипертензии и пути улучшения приверженности пациентов к лечению // Справочник поликлинического врача. 2006. Т. 4. № 5 [Kislyak O.A. Sovremennye principy lecheniya arterial'noj gipertenzii i puti uluchsheniya priverzhennosti pacientov k lecheniyu // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2006. Т. 4. № 5 (in Russian)].

Роль метаболической терапии в современной кардиологии

Д.м.н. В.В. Резван, И.С. Васильева

ГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Развивающийся на ранних этапах ишемического каскада при ряде заболеваний и патологических изменений дисбаланс энергетического метаболизма негативно сказывается на функционировании и морфологии клеточных структур, приводя к апоптозу и гибели клеток. Основными факторами, повреждающими клеточные мембраны, являются свободные радикалы и активные формы кислорода, имеющие высокое сродство к липидам и фосфолипидам клеточных мембран. Несмотря на многолетний опыт использования, схемы назначения антигипоксических и антиоксидантных препаратов остаются эмпирическими, не имеют убедительного объяснения, которое базировалось бы на данных научных исследований. С учетом этого к перспективному направлению фармакотерапии нарушений, развивающихся при перекисном окислении липидов и метаболическом дисбалансе, следует отнести применение веществ, защищающих биологические мембраны от повреждения (препараты с антиоксидантной активностью), и веществ, повышающих энергетический потенциал клеток (антигипоксанты). Важнейшей проблемой современной кардиологии является разработка средств защиты миокарда за счет активации различных метаболических процессов. Метаболическая коррекция с целью цитопroteкции при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) признана наиболее аргументированным подходом с точки зрения патофизиологии. В международных рекомендациях имеются указания на доказательную базу целесообразности включения ряда метаболических цитопротекторов в программы лечения больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью.

Авторами проанализированы данные литературы об эффективности метаболической терапии ССЗ с использованием таурина и приведены результаты собственных исследований.

Ключевые слова: метаболическая терапия, антигипоксанты, антиоксиданты, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа, таурин, Дибикор.

Для цитирования: Резван В.В., Васильева И.С. Роль метаболической терапии в современной кардиологии // PMJ. 2016. № 19. С. 1276–1280.

ABSTRACT

Metabolic therapy in modern cardiology

Rezvan V.V., Vasil'eva I.S.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The imbalance of energy metabolism which develops early in various disorders and pathologies as a result of ischemia alters the morphology and functions of cellular structures thus leading to apoptosis and cell death. Free radicals and reactive oxygen species characterized by high affinity for membrane lipids and phospholipids are the key factors damaging cell membranes. Despite long-term experience with antihypoxants and antioxidants, therapeutic regimens are still empirical but not evidence-based. Considering this, pharmacological agents which protect biological membranes (i.e., antioxidants) and improve cellular energy levels (i.e., antihypoxants) are a promising treatment for abnormalities resulted from lipid peroxidation and metabolic imbalance. The key issue of modern cardiology is myocardial protection through the activation of various metabolic processes. It is generally accepted that metabolic correction in cardiovascular diseases (CVDs) is the most reasoned approach in terms of pathophysiology. International guidelines provide evidence-based recommendations on the use of metabolic cytoprotective agents in coronary heart disease with chronic heart failure. The paper analyzes published data on the efficacy of metabolic therapy in CVDs using taurine and presents authors' results.

Key words: metabolic therapy, antihypoxants, antioxidants, cardiovascular diseases, type 2 diabetes, taurine, Dibicor.

For citation: Rezvan V.V., Vasil'eva I.S. Metabolic therapy in modern cardiology // RMJ. 2016. № 19. P. 1276–1280.

Развивающийся на ранних этапах ишемического каскада при ряде заболеваний и патологических изменений дисбаланс энергетического метаболизма негативно сказывается на функционировании и морфологии клеточных структур, приводя к апоптозу и гибели клеток. Основными факторами, повреждающими клеточные мембраны, являются свободные радикалы и активные формы кислорода, имеющие высокое сродство к липидам и фосфолипидам клеточных мембран [1–3].

Несмотря на многолетний опыт использования, схемы назначения антигипоксических и антиоксидантных препара-

тов остаются эмпирическими, не имеют убедительного объяснения, которое базировалось бы на данных научных исследований. С учетом этого к перспективному направлению фармакотерапии нарушений, развивающихся при перекисном окислении липидов и метаболическом дисбалансе, следует отнести применение веществ, защищающих биологические мембраны от повреждения (препараты с антиоксидантной активностью), и веществ, повышающих энергетический потенциал клеток (антигипоксанты). Важнейшей проблемой современной кардиологии является разработка средств защиты миокарда за счет активации различных метаболических процессов [3–6].

Метаболическая коррекция с целью цитопротекции при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) признана наиболее аргументированным подходом с точки зрения патофизиологии. В международных рекомендациях имеются указания на доказательную базу целесообразности включения ряда метаболических цитопротекторов в программы лечения больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

В статье проанализированы данные литературы об эффективности метаболической терапии ССЗ с использованием таурина и приведены результаты собственных исследований авторов.

Патогенетическое обоснование метаболической терапии с использованием таурина

Таурин представляет собой 2-аминоэтансульфоновую кислоту ($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$), которая была открыта в 1827 г. Леопольдом Гмелином в качестве основного элемента бычьей желчи. Таурин содержится во всех жизненно важных органах человека (мозг, сердце, печень, почки, поджелудочная железа, сетчатка глаза и др.), входит в состав материнского молока и плазмы крови [7, 8].

Вследствие важной роли таурина в физиологических процессах в организме человека дефицит этого вещества ассоциирован с развитием различных патологических процессов [7]. Показано, что длительное недостаточное употребление пищевых продуктов, содержащих таурин, связано с развитием дегенерации сетчатки, задержкой роста и развития организма, с проявлениями ряда ССЗ, аномалий развития центральной нервной системы, ослаблением иммунитета и неспецифической резистентности организма и рядом заболеваний печени. Развитие большинства этих расстройств может эффективно предупреждаться или подвергаться регрессу при приеме таурина [8–10].

Анализ данных литературы свидетельствует о наличии целого ряда эффектов, описанных в фармакологических, физиологических и биохимических исследованиях при изучении таурина. Отсутствие токсичности у этой аминокислоты позволяет считать перспективным использование данного природного соединения при разработке лекарственных средств для лечения тех или иных заболеваний, в т. ч. болезней сердца и сосудов.

К настоящему времени показано участие таурина в ряде физиологических процессов, в частности его влияние на сократительную активность сердечной мышцы [8], обмен липидов в печени [10], импульсную активность нейронов разных зон головного мозга [11], иммунологическую память [12], осмотическое равновесие клеток [13].

По своей химической природе таурин также способен действовать как поглотитель свободных радикалов и антиоксидант [9]. Кроме того, тауриновые хлорамины, которые формируются в ходе химического взаимодействия таурина с высокотоксичной хлорноватистой кислотой, служат в качестве внутриклеточных сигнальных молекул, способных снижать экспрессию провоспалительных цитокинов, повышая при этом экспрессию эндогенной NO-синтазы (eNOS) [14].

Внутриклеточный таурин реализует электростатические взаимодействия с полярными группами фосфолипидов в составе клеточных мембран, влияя тем самым на проницаемость и текучесть мембран, что, в свою очередь, отражается на подверженности структурных и функциональных

мембраносвязанных белков различным ковалентным модификациям и модулирующим воздействиям [15, 16].

Активная тауриновая транспортная система является стереоспецифичной и подавляется в присутствии прочих β -аминокислот и некоторых других веществ, например β -аланина, гуанидинэтансульфоната и гамма-аминомасляной кислоты. Сделано предположение, что этот транспортер помогает поддерживать определенную внутриклеточную концентрацию таурина. Распределение таурина может значительно различаться в зависимости от типа клеток и тканей, при этом высокие уровни данной аминокислоты выявляются в желчи, тканях кишечника, сердца и почек, в сетчатке и лейкоцитах [15, 17].

Метаболические нарушения при инфаркте миокарда и возможность их коррекции

К настоящему времени описан лечебный эффект таурина при ряде ССЗ.

Мы изучили клиническую эффективность и безопасность таурина при лечении больных постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС). В исследование было включено 95 больных с ПИКС и стенокардией напряжения II и III функционального класса (ФК) [18]. Пациенты были распределены случайным образом на 2 группы: основную группу составили 48 пациентов (29 мужчин и 19 женщин, средний возраст $65,8 \pm 7,2$ года), которым к стандартной терапии добавлен в дозе 750 мг/сут таурин (Дибикор, компания ПИК-ФАРМА Россия); в группу сравнения вошли 47 пациентов (30 мужчин и 17 женщин, средний возраст $63,6 \pm 6,9$ года), которые получали стандартную терапию и плацебо. Продолжительность лечения составила 3 мес.

Для оценки стойкости терапевтического эффекта лечения измеряли показатели спустя 3 мес. после окончания лечения.

Было установлено, что клиническая эффективность таурина у больных ПИКС при ежедневном приеме 750 мг в течение 3-х месяцев подтверждается более значимыми изменениями показателей субъективного статуса по сравнению с таковым у больных принимавших плацебо, что выражалось в снижении утомляемости (в 2 раза), уменьшении жалоб на сердцебиение (на 72,3%), одышки (на 30%) и болей в области сердца (на 50%) по сравнению с исходным уровнем [18].

У больных, в лечении которых использован таурин, отмечены повышение толерантности к физической нагрузке, нормализация ритма сердца (уменьшение количества желудочковых экстрасистол на 45%, уменьшение частоты наджелудочковых нарушений ритма сердца на 57%) и статистически значимое увеличение фракции выброса, по данным эхокардиографии.

У пациентов с признаками ПИКС прием таурина в течение 3-х месяцев способствует повышению качества жизни, что проявляется значимым повышением показателей большинства шкал Сиэтлского опросника.

Следует отметить, что выявленные изменения клинических и инструментальных показателей у больных ПИКС сохраняются в течение 3-х месяцев после окончания приема таурина [18].

А. Venturini et al. полагают, что кардиопротекторная роль таурина связана с его способностью влиять на ток Ca^{2+} . При ишемии анаэробный метаболизм приводит к увеличению продукции лактата и снижению внутриклеточного pH. В свою очередь, уменьшение pH иницирует

ет обмен Na^+/H^+ , повышая внутриклеточную концентрацию Na^+ . Реперфузия, следующая за продолжительной ишемией, может привести к необратимым изменениям, вызванным накоплением Ca^{2+} за счет обмена $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ и образования активных форм кислорода. При этом, предотвращая избыточное накопление Ca^{2+} вследствие ингибции обмена $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, таурин защищает миокард от повреждений [19]. В постинфарктном периоде таурин помогает стабилизировать электрическую возбудимость мембран, модулируя концентрацию Ca^{2+} и одновременно снижая агрегационную способность тромбоцитов. По данным J. Das et al., кардиопротекторная роль таурина реализуется благодаря его антиоксидантным эффектам [20].

Метаболические нарушения при атеросклерозе

В настоящее время исследователи полагают, что в профилактике и лечении ССЗ большое значение имеет действие препарата на липидный обмен. Так, T. Yanagita et al. приводят данные о его гипохолестеринемических свойствах. Показано, что таурин усиливает биотрансформацию холестерина в желчные кислоты, в свою очередь, увеличение количества желчных кислот способно усилить выведение холестерина из организма [21].

Влияние таурина на уровень холестерина в сыворотке крови ассоциировано с изменением активности 7- α -гидроксилазы и 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы в печени. В экспериментах установлено, что таурин тормозит секрецию одного из основных индивидуальных факторов риска атеросклероза и ишемической болезни сердца – аполипопротеина В, незаменимого структурного компонента липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности и необходимого для внутриклеточной сборки и секреции этих липопротеинов.

M.J. Choi et al. представили убедительные данные, подтверждающие антиатерогенное действие таурина, которое проявляется, помимо конъюгации с желчными кислотами, способностью стимулировать синтез оксида азота (NO), а также улучшать регуляцию соотношения липидов крови и состояния эндотелия сосудов посредством влияния на метаболизм и активность макрофагов [10].

По мнению T. Ito, J. Azuma, прием таурина, улучшающего функцию моноцитов, предотвращает возникновение дисфункции эндотелия – начального события в формировании атеросклеротического поражения [22]. G. Ulrich Merzenich et al. указывают, что развитие дисфункции эндотелия, вызванной высоким уровнем глюкозы и окисленными липопротеидами низкой плотности, предотвращается при приеме таурина (за счет регуляции апоптоза и уменьшения количества молекул адгезии на поверхности клеток апоптоза и молекул адгезии) [23].

Метаболические нарушения при ХСН и их коррекция применением таурина

Показана эффективность применения таурина у больных с ХСН. В исследовании M. Sinha et al. показано, что благодаря воздействию на продолжительность потенциала действия посредством модуляции внутриклеточного содержания калия таурин проявляет инотропное действие на миокард. Авторы полагают, что эффект таурина при ХСН обусловлен следующими механизмами: усиление выведения натрия; секреция натрийуретического фактора и вазопрессина; повышение активности кальциевых потоков;

усиление инотропной и адренергической активности за счет влияния на уровень цАМФ [24].

В исследовании И.Г. Гордеева и соавт. установлено, что применение таурина у пациентов с ХСН II ФК по классификации NYHA на фоне ПИКС приводит к достоверному уменьшению дисперсии интервала QT по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы и оказывает положительное воздействие на динамику данного показателя у пациентов с ХСН III ФК по классификации NYHA, при стандартной терапии [25].

В работе М.Е. Стаценко и соавт. обследовано 60 больных мужчин и женщин в раннем постинфарктном периоде с ХСН II–III ФК по классификации NYHA и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа (СД-2). Пациенты были рандомизированы в 2 группы по 30 человек: 1-я группа получала базисную терапию сердечной недостаточности и базисную антидиабетическую терапию; 2-я группа дополнительно к базисному лечению получала таурин в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Была проведена оценка влияния 16-недельной терапии таурином на ФК сердечной недостаточности, на структурно-функциональные параметры сердца, углеводный и липидный обмен, показатели вариабельности ритма сердца и микроциркуляции, эластические свойства магистральных сосудов у больных с ХСН и сопутствующим СД-2 [26]. Авторами показано, что включение таурина в состав базисной терапии ХСН и СД-2 статистически значимо увеличивает фракцию выброса ЛЖ, снижает уровни глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1c). Отмечено снижение инсулинорезистентности наряду со снижением концентраций липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Установлено, что выявленные изменения способствуют нормализации деятельности вегетативной нервной системы, при этом уменьшается доля больных с гиперсимпатикотонией, что способствует клинически значимому снижению жесткости стенки магистральных артерий, достоверно улучшая функцию ее эндотелия. Авторы делают заключение о целесообразности включения таурина в состав базисной терапии ХСН и СД-2 в раннем постинфарктном периоде [26].

Метаболические нарушения при СД-2, их влияние на сердечно-сосудистую систему и регулирующая роль таурина

В течение последних лет в России проведен ряд исследований, в которых показано, что включение в комплексную терапию больных с СД-2 и метаболическим синдромом препарата Дибикор, содержащего таурин, приводит к достоверному снижению уровней базальной гликемии, HbA1c и индекса инсулинорезистентности НОМА. У ряда больных применение Дибикора позволяет снизить дозу пероральных сахароснижающих препаратов [27, 28].

В открытом сравнительном исследовании, проведенном Т.И. Севериной и соавт., оценивалась эффективность применения таурина при лечении больных СД-2 на фоне базисной терапии. Методом рандомизации сформированы контрольная группа (n=20) и группа лечения таурином (n=20). Пациенты обеих групп получали метформин и препараты сульфонилмочевины. Через 3 мес. после начала лечения выявлены статистически значимые позитивные изменения метаболических показателей углеводного, липидного и пуринового обмена в группе, получавшей таурин. Изменения в контрольной группе были статистически незначимыми [29].

С целью изучения влияния таурина на состояние углеводного и липидного обмена, состояние сердечно-сосудистой системы, клинический статус и показатели качества жизни пациентов с СД-2, Г.И. Нечаевой и соавт. обследовано 195 больных. В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование отобрано 80 пациентов в возрасте 45–60 лет с установленным диагнозом СД-2 [30]. Авторами показано, что применение Дибикора на фоне приема сахароснижающих, гиполипидемических, гипотензивных препаратов и при соблюдении рекомендаций, касающихся образа жизни (диета, физическая активность), способствует значимому улучшению субъективно оцениваемого клинического статуса пациентов. Достоверно установлено позитивное влияние на показатели качества жизни при хорошей переносимости препарата: снижение индекса массы тела; улучшение показателей углеводного и липидного обмена; умеренное снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений; улучшение процессов реполяризации миокарда и нормализация диастолической функции ЛЖ [30, 31].

В работе Y. Yamori et al. показано, что прием таурина оказывает адреналинсохраняющее действие на надпочечники при стрессе, в среднем на 30% подавляет подъем уровня глюкозы в крови [32].

В работе Т.А. Зыковой и соавт. представлены результаты исследования использования таурина у женщин в группах высокого риска развития гестационного СД при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и семейном анамнезе СД-2. Препарат таурина (Дибикор в дозе 1 г) использовали у женщин с СПКЯ в связи с его известными модулирующими эффектами на углеводный и липидный метаболизм [33]. Было показано, что у большинства женщин с СПКЯ имеется инсулинорезистентность, лабораторным проявлением которой является гиперинсулинемия разной степени, а в патогенезе заболевания имеют значение нарушения секреции и действия инсулина. Результаты работы подтвердили, что таурин у женщин без избыточной массы тела снижает степень инсулинорезистентности натошак и усиливает функцию β -клеток за счет повышения секреции инсулина.

Авторы показали, что у женщин с избыточной массой тела улучшилась функция β -клеток со снижением абсолютной гиперинсулинемии на фоне повышения чувствительности к инсулину и его метаболического клиренса. Исследователи делают вывод о том, что таурин уменьшает метаболические нарушения у пациенток с СПКЯ, уменьшая степень гиперинсулинемии, а его применение в течение 3-х месяцев сопровождается улучшением функции β -клеток за счет коррекции I фазы секреции инсулина. Перечисленные сдвиги, в свою очередь, обуславливают ассоциированное с ними улучшение функции яичников у пациенток с ановуляторной дисфункцией [30].

О.Н. Овсянниковой и Л.А. Звенигородской проведено сравнительное клиническое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором продемонстрирована клиническая эффективность таурина у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и СД-2 по сравнению с плацебо [34].

Заключение

Анализ данных литературы свидетельствует, что таурин (Дибикор) обладает выраженными сосудорасширяющим, антиагрегантным, гипогликемическим, антиоксидан-

Дибикор®

таурин

регулятор
здоровья



снижает количество
желудочковых экстрасистол

повышает сократимость
миокарда

улучшает качество жизни



Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

ским свойствами, регулирует активность ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем. Установлено, что препарат влияет на сосудистое русло путем воздействия на различные мишени.

Показано, что таурин может выступать в качестве антипролиферативного и антиоксидантного агента в гладких мышечных клетках сосудов. В клетках эндотелия таурин способен подавлять апоптоз и воспалительные процессы, а также снижать окислительный стресс путем повышения образования NO. Прием таурина облегчает симптомы артериальной гипертензии и останавливает процессы развития ригидности артериальной стенки у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

*Статья впервые опубликована
в журнале «Кардиология». 2016. № 5. С. 76–80.*

Литература

- Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G. et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review // *Ann NY Acad Sci.* 2004. Vol. 1033. P. 79–91.
- Van Bilsen M., Smeets P.J., Gilde A.J., van der Vusse G.J. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? // *Cardiovasc Res.* 2004. Vol. 61(2). P. 218–226.
- Михин В.П. Кардиоцитопротекторы – новое направление клинической кардиологии // *Архив внутренней медицины.* 2011. № 1. С. 21–28 [Mihin V.P. Cardiocytoprotectors – new direction of clinical cardiology // *Archives of Internal Medicine.* 2011. № 1. S. 21–28 (in Russian)].
- Евсеева М.Е., Никулина Г.П., Ростовцева М.В. Применение метаболических препаратов при основной сердечно-сосудистой патологии у больных различного возраста // *Поликлиника.* 2008. № 4. С. 72–75 [Evseeva M.E., Nikulin G.P., Rostovtseva M.V. The use of metabolic drugs at the main cardiovascular disease in patients of different ages // *Polyclinic* 2008. № 4. S. 72–75 (in Russian)].
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Дудченко Г.П. Дополнительные возможности миокардиальных цитопротекторов при их использовании в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных с нарушениями углеводного обмена // *Волгоградский науч.-мед. журнал.* 2014. № 3. С. 29–34 [Statsenko M.E., Turkin S.V., Shilin N.N., Dudchenko G.P. Additional features of myocardial cytoprotection when used in the combination therapy of chronic heart failure of ischemic etiology in patients with impaired carbohydrate metabolism // *Volgograd Medical Scientific Journal.* 2014. № 3. S. 29–34 (in Russian)].
- Тюренок И.Н., Перфилова В.Н., Бородин Д.Д. Сравнительная эффективность применения милдроната, мексидола и триметазидина при хронической сердечной недостаточности, вызванной окклюзией нисходящей ветви левой коронарной артерии // *Волгоградский науч.-мед. журнал.* 2011. № 4. С. 20–25 [Tyurenkov I.N., Perfilova V.N., Borodin D.D. Comparative efficacy of mildronat, mexidol and trimetazidin in chronic heart failure caused by occlusion of the descending branch of the left coronary artery // *Volgograd Medical Scientific Journal.* 2011. № 4. S. 20–25 (in Russian)].
- Militante J.D., Lombardini J.B. Treatment of hypertension with oral taurine: experimental and clinical studies // *Amino Acids.* 2002. Vol. 23. P. 381–393.
- Li X.L., An Y., Jin Q.H., Kim M.S., Park B.R., Jin Y.Z. Changes of some amino acid concentrations in the medial vestibular nucleus of conscious rats following acute hypotension // *Neurosci Lett.* 2010. Vol. 477. P. 11–14.
- Abebe W., Mozaffari S. Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies // *Am J Cardiovasc. Dis.* 2011. Vol. 1(3). P. 293–311.
- Choi M.J., Kim J.H., Chang K.J. The effect of dietary taurine supplementation on plasma and liver lipid concentrations and free amino acid concentrations in rats fed a high-cholesterol diet // *Adv Exp Med Biol.* 2006. Vol. 583. P. 235–242.
- Ochoa-de la Paz L.D., Martinez-Davila I.A., Miledi R., Martinez-Torres A. Modulation of human GAB-Arho 1 receptors by taurine // *Neurosci Res.* 2008. Vol. 61(3). P. 302–308.
- Bosgelmez I., Soylemezoglu T., Guvendik G. The protective and antidotal effects of taurine on hexavalent chromium-induced oxidative stress in mice liver tissue // *Biol Trace Elem Res.* 2008. Vol. 125(1). P. 46–58.
- Bres V., Hurbain A., Duvoud A., Orcel H., Moos F.C., Rabic A., Hussy N. Pharmacological characterization of volume-sensitive, taurine permeable anion channels in rat suprapontic glial cells // *Br J Pharmacol* 2008. Vol. 130. P. 1976–1982.
- Sener G., Ozer Sehirli A., Ipci Y., Cetinel S., Cikler E., Gedik N., Alican I. Taurine treatment protects against chronic nicotine-induced oxidative changes // *Fundam Clin Pharmacol* 2005. Vol. 19. P. 155–164.
- Egan B.M., Abdi H., Kelly C.J., Condon C., Bouchier-Hayes D.J. Effect of intravenous taurine on endotoxin induced acute lung injury in sheep // *Eur J Surg* 2001. Vol. 167. P. 575–580.
- McCarty M.F. Complementary vascular protective actions of magnesium and taurine. A rationale for magnesium taurate // *Med Hypotheses* 1996. Vol. 46. P. 89–100.
- Hansen S.H. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications // *Diabetes Metab Res Rev* 2001. Vol. 17. P. 330–346.
- Васильева И.С., Гордеев И.Г. Влияние таурина на клиническое течение стенокардии напряжения у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом // *Терапевт.* 2014. № 7. С. 20–25 [Vasilieva I.S., Gordeev I.G. Effect of taurine on the clinical course of angina in patients with post-infarction cardiosclerosis // *Physician.* 2014. № 7. S. 20–25 (in Russian)].
- Venturini A., Ascione R., Lin H., Polesel E., Angelini G.D., Suleiman M.S. The importance of myocardial amino acids during ischemia and reperfusion in dilated left ventricle of patients with degenerative mitral valve disease // *Mol Cell Biochem* 2009. Vol. 330(1–2). P. 63–70.
- Das J., Vasan V., Sil P. Taurine exerts hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetic rats, improves insulin-mediated glucose transport signaling pathway in heart and ameliorates cardiac oxidative stress and apoptosis // *Toxicol Appl Pharmacol* 2012. Vol. 258. P. 296–308.
- Yanagita T., Han S.Y., Hu Y., Nagao K., Kitajima H., Murakami S. Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells // *Lipids Health Dis.* 2008. Vol. 7. P. 38.
- Ito T., Fujio Y., Schaffer S.W., Azuma J. Involvement of transcriptional factor TonEBP in the regulation of the taurine transporter in the cardiomyocyte // *Adv Expt Med Biol.* 2009. Vol. 643. P. 523–532.
- Ulrich-Merzenich G., Zeitler H., Vetter H., Bionde R.R. Protective effects of taurine on endothelial cells impaired by high glucose and oxidized low density lipoproteins // *Eur J Nutr* 2007. Vol. 46(8). P. 431–438.
- Sinha M., Manna P., Sil P.C. Taurine protects the antioxidant defense system in the erythrocytes of cadmium treated mice // *BMB Reports.* 2008. Vol. 41(9). P. 657–663.
- Гордеев И.Г., Покровская Е.М., Лучинкина Е.Е. Влияние таурина на частоту нарушений сердечного ритма, дисперсию интервала QT у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза: результаты сравнительного рандомизированного исследования // *Кардиоваскулярная терапия и Профилактика.* 2012. № 11(1). С. 65–70 [Gordeev I.G., Pokrovskaya E.M., Luchinkina E.E. Effect of taurine on the incidence of cardiac arrhythmias, QT interval dispersion in patients with heart failure due to myocardial infarction: results of a comparative, randomized study // *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012. № 11(1). S. 65–70 (in Russian)].
- Стаценко М.Е., Винникова А.А., Шилина Н.Н., Ронская А.М. Возможности дибикора в коррекции метаболических и сосудистых нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // *Фарматека.* 2014. № 5. С. 33–40. [Statsenko M.E., Vinnikova A.A., Shilina N.N., Ronskaya A.M. Dibikor features in correction of metabolic and vascular disorders in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes // *Farmateka.* 2014. № 5. S. 33–40 (in Russian)].
- Крючкова И.В., Адамчик А.С. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме // *Рос. кардиологический журнал.* 2009. № 2. С. 44–48 [Kryuchkova I.V., Adamczyk A.S. Correction of disorders of carbohydrate metabolism and metabolic syndrome // *Russian Cardiology Journal.* 2009. № 2. S. 44–48 (in Russian)].
- Мкртумян А.М., Подачина С.В., Петраченко В.В. Дибикор – эффективное и безопасное средство для лечения сахарного диабета // *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии.* 2008. Vol. 2. С. 34–39 [Mkrumian A.M., Podachina S.V., Petrachenko V.V. Dibikor – an effective and safe drug for treatment of diabetes // *Effective Pharmacotherapy in endocrinology.* 2008. № 2. S. 34–39 (in Russian)].
- Северина Т.И., Попкова Е.Н., Трельская Н.Ю., Емельянов В.В. Клиническая и метаболическая эффективность препарата Дибикор у больных сахарным диабетом 2 типа // *Фарматека.* 2011. № 5. С. 126–129 [Severina T.I., Popkova E.N., Trelskaya N.Y., Emelyanov V.V. Clinical and metabolic efficiency of Dibikor in patients with type 2 diabetes // *Farmateka* 2011. № 5. S. 126–129 (in Russian)].
- Нечаева Г.И., Ряполова Е.А., Друк И.В. Эффективность и переносимость таурина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка // *Лечащий врач.* 2011. № 11. С. 1–5 [Nechayeva G.I., Ryapolova E.A., Druk I.V. Efficacy and tolerability of taurine in patients with type 2 diabetes, and left ventricular diastolic dysfunction // *Attending Physician.* 2011. № 11. S. 1–5 (in Russian)].
- Нечаева Г.И., Друк И.В., Ряполова Е.А. Эффективность и переносимость таурина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка // *Поликлиника.* 2015. № 1. С. 58–62 [Nechayeva G.I., Druk I.V., Ryapolova E.A. Efficacy and tolerability of taurine in patients with type 2 diabetes, and left ventricular diastolic dysfunction // *Polyclinic* 2015. № 1. S. 58–62 (in Russian)].
- Yamori Y., Taguchi T., Hamada A., Kunimasa K., Mori H., Mori M. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies // *J Biomed Sci* 2010. № 17(Suppl. 1). P. 6.
- Зыкова Т.А., Стрелкова А.В., Зыков И.Н., Уледева Л.В. Изменения метаболизма и состояние репродуктивной функции при использовании Дибикора у женщин с синдромом поликистозных яичников // *Фарматека.* 2010. № 3. С. 79–80 [Zykova T.A., Strelkova A.V., Zykov I.N., Uledeva L.V. Changes in metabolism and the state of reproductive function using Dibikor in women with polycystic ovary syndrome. Farmateka 2010. № 3. S. 79–80 (in Russian)].
- Овсянникова О.Н., Звенигородская Л.А. Целесообразность применения таурина в лечении неалкогольной жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия // *Гастроэнтерология.* 2012. № 2. С. 4–9 [Ovsyannikova O.N., Zvenigorodskaya L.A. Usefulness of taurine in treating nonalcoholic fatty liver disease. Effective pharmacotherapy. Gastroenterology 2012. № 2. S. 4–9 (in Russian)].

Алкогольное поражение сердца

Профессор М.А. Гуревич, Н.А. Кузьменко

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

В последнее время вопросы диагностики и лечения алкогольного поражения сердца приобретают большую актуальность в связи с высокой частотой встречаемости данной патологии в клинической практике и определенными трудностями в установлении и формулировке диагноза. Некоторую сложность представляет собой и дифференциальная диагностика схожих по своей клинике алкогольной кардиомиопатии (АКМП) и дилатационной кардиомиопатии. В статье подробно освещены патогенез и особенности поражения сердечной мышцы, клиника и течение АКМП, их отличия от схожих форм поражения сердца. Приведены критерии постановки диагноза. Перечислены возможные осложнения АКМП и методы их диагностики, подчеркиваются преобладание синусового ритма при данной патологии и нюансы назначения медикаментозной терапии. Особый акцент сделан на роль абстиненции в лечении данного заболевания, ее неоднократно подтвержденную исследованиями значимость в положительном прогнозе и возможном регрессе патологических изменений миокарда вплоть до полного восстановления нормальных размеров полостей сердца. Подробно описана медикаментозная терапия застойной сердечной недостаточности, имеющая определенные особенности. Рекомендуется патогенетически оправданная длительная терапия метаболитами с выраженной антиоксидантной активностью и кардиопротекторным действием.

Ключевые слова: алкогольная кардиомиопатия, дистрофия миокарда, диагностические критерии, осложнения, абстиненция, антигипоксиканты.

Для цитирования: Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. Алкогольное поражение сердца // РМЖ. 2016. № 19. С. 1281–1284.

ABSTRACT

Alcoholic heart disease

Gurevich M.A., Kuzmenko N.A.

Moscow regional research clinical institute named after M.F. Vladimirovskiy

Recently diagnosis and treatment of alcoholic heart disease (AHD) has become more urgent due to high prevalence and difficulties in establishing and formulating the diagnosis. Differential diagnosis with alcoholic cardiomyopathy (ACMP) and dilated cardiomyopathy with similar clinical picture also brings some complexity. The paper addresses the pathogenesis and characteristics of heart muscle damage, ACMP clinical picture and flow, their distinction from similar forms of heart diseases. Criteria of diagnosis are listed as well as possible ACMP complications, methods of their diagnosis and medical therapy. Special attention is paid to abstinence in the treatment of this disease, its important role, showed in the large number of trials, in positive prognosis and possible regression of pathological myocardium changes up to the full restoration of normal-sized cardiac cavities. Medical therapy for congestive heart failure is described in detail, which has specific features. Pathogenetic long-term therapy with metabolic drugs with pronounced antioxidant and cardioprotective effect is recommended.

Key words: alcoholic cardiomyopathy, myocardial dystrophy, diagnostic criteria, complications, abstinence, antihypoxants.

For citation: Gurevich M.A., Kuzmenko N.A. Alcoholic heart disease // RMJ. 2016. № 19. P. 1281–1284.

В настоящее время алкогольную кардиомиопатию (АКМП) выделяют в самостоятельную форму кардиомиопатий алкогольной этиологии. АКМП наблюдается приблизительно у 30% лиц, принимающих систематически большие количества алкоголя более 10 лет, и обусловлена токсическим воздействием алкоголя на миокард.

M.J. Davies (1975) наблюдал АКМП в 15 из 82 случаев первичных (идиопатических) кардиомиопатий, закончившихся летально. Исследование, в котором В.Я. Гервальд и соавт. [1] анализировали причины смерти лиц с хронической алкогольной интоксикацией в период с 2008 по 2015 г., показало, что количество диагностированных случаев АКМП с каждым годом растет. Алкогольные поражения занимают 3-е место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний после различных форм острой и хронической ишемической болезни сердца. Данная патология чаще встречается у мужчин.

Патогенез

Большая часть алкоголя в организме окисляется до ацетальдегида при содействии алкогольной дегидрогеназы. Ацетальдегид является токсичным веществом, оказы-

вает повреждающее действие на клетку вплоть до формирования некроза [2]. Опасная доза алкоголя начинается с 80 г чистого этанола. Поражение внутренних органов напрямую связано с систематическим употреблением алкоголя, с увеличением дозы риск поражения возрастает:

- 40 г в день – риск малый;
- 80 г в день – риск средний;
- 160 г в день – риск высокий.

Для женщин соответствующие дозы в 2 раза меньше.

Долговременные эффекты алкоголя не связаны с видом алкогольного напитка (водка, вино, пиво и др.). Синдром похмелья зависит от количества некачественных спиртов – сивушных масел (*congeners*). Они имеются в низкосортных видах водок, коньяков и виски.

В эксперименте алкоголь вызывает снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ), уменьшение объема коронарного кровотока и подверженность миокарда поражению вирусной инфекцией. Макроскопически сердце увеличено. Масса его достигает 550–600 г, все полости его расширены. Стенка ЛЖ утолщена, мышца дряблая, бледная, тусклая, в пристеночном эндокарде очаги фиброза и свежие тромботические наложения (организованные пристеноч-

ные тромбы). Присутствуют участки жировой дистрофии мышечных волокон, на разрезе очаговый склероз ЛЖ, сосочковых мышц. Атеросклероз венечных артерий выражен умеренно, стеноз артерий редок [3, 4]. Микроскопически в мышечных волокнах [5]: неравномерная гипертрофия наряду с очажками атрофии, вакуолярная дистрофия, очажки некроза различной давности с явлениями организации, иногда лимфоцитарные инфильтраты, типичная картина накопления в кардиомиоцитах нейтральных липидов. Особенно их много в области проводящей системы, что, по-видимому, объясняет частоту нарушений ритма. Изменения ультраструктуры заключаются в огрубении саркоплазматической сети, набухании митохондрий, повреждении крист, отложениях липидов.

Клиника

АКМП имеет все клинические проявления, присущие дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). В клинической симптоматике нередко преобладают частые пароксизмальные нарушения ритма, особенно фибрилляции предсердий. Хроническое алкогольное поражение миокарда в периоды обострения проявляется острой алкогольной дистрофией миокарда, с вновь появившимися и нарастающими в динамике изменениями конечной части желудочкового комплекса ЭКГ – сегмента ST, зубца T, пароксизмальными нарушениями ритма – мерцательной тахикардией, желудочковыми расстройствами ритма вплоть до желудочковой тахикардии и даже фибрилляции желудочков. Последние могут стать причиной внезапной смерти и прогрессирующей сердечной недостаточности (СН).

АКМП страдают преимущественно мужчины в возрасте 30–55 лет. Болезнь нередко начинается исподволь, незаметно, часто АКМП диагностируется случайно при обращении к врачу по поводу других болезней. Ранними клиническими признаками являются умеренное увеличение размеров сердца, ритм галопа. По мере прогрессирования дисфункции миокарда нарастают симптомы застойной СН: усиление одышки при нагрузке, ночные приступы кардиальной астмы, упорная одышка в покое. Снижение сердечного выброса сопровождается нарастанием общей слабости, повышенной утомляемости [6].

Относительно поздними симптомами АКМП являются периферические отеки, гепатомегалия и асцит. Необходимо динамические ЭКГ, рентгенография грудной клетки, ЭхоКГ, коронароартериография, катетеризация полостей сердца в целях дифференциации АКМП и идиопатической ДКМП. Течение алкогольной кардиомиопатии нередко имеет волнообразный характер с чередованием периодов ремиссии и ухудшения, нередко обусловленных возобновлением приема спиртных напитков. Жизнеопасные желудочковые аритмии и внезапная смерть достаточно часто встречаются в развернутой стадии алкогольной дистрофии миокарда [4, 7]. Перечисленные признаки частично связывают с удлинением интервала QT, которое выявляется у 30–50% таких больных (С. Burch, 1981; T. Koide et al., 1982). По материалам T. Koide et al., фибрилляция предсердий при АКМП выявлена в 45% случаев, тромбоэмболии – в 55%.

Диагностика

Соответственно диагностическим критериям ВОЗ у больных АКМП отмечаются: длительное, более 5 лет, чрезмерное употребление алкоголя (более 40 г этанола в день у женщин и более 80 г – у мужчин), при абстиненции через 6 мес. возможно наступление ремиссии АКМП. Малые дозы алкоголя – 10 и 30 г этанола соответственно для женщин и мужчин – не оказывают повреждающего действия на миокард, встречаются

даже утверждения, что подобные дозы имеют кардиопротективный и антиатерогенный эффект [8, 9]. Одновременно не подлежит сомнению, что продолжение приема алкоголя на фоне уже имеющейся ишемической болезни сердца ухудшает прогноз заболевания и в сочетании с физической нагрузкой в некоторых случаях приводит к безболевым инфарктам миокарда [10, 11]. При постановке диагноза АКМП следует учитывать более молодой возраст больных по сравнению с пациентами с ишемической кардиопатией, признаки полиорганного поражения, присущие алкоголизму: цирроз печени, полинейропатия, нефрит, гастроэнтероколит и др. Гиперемия лица и конъюнктивы, паротит, контрактура Дюпюитрена нередко (но не обязательно) также встречаются при алкоголизме. Исследования печеночных ферментов подтверждает повреждение печени, но следует учитывать, что подобные изменения могут быть при хронической сердечной недостаточности (ХСН) любой другой этиологии [12]. Диагноз алкогольного поражения сердца нередко затрудняется еще и тем, что многие больные скрывают сам факт злоупотребления алкоголем, в результате у ряда больных АКМП устанавливается диагноз коронарной болезни сердца.

У больного хроническим алкоголизмом практически всегда выявляют диастолическую дисфункцию и незначительную гипертрофию ЛЖ, тенденцию к нарушениям ритма, особенно к фибрилляции предсердий [13–15]. Степень нарушения диастолической функции ЛЖ прямо пропорциональна потреблению алкогольных напитков [16]. В развитых странах мира насчитываются десятки миллионов больных хроническим алкоголизмом, при этом АКМП встречается значительно реже. Основным диагностическим критерием АКМП является кардиомиопатия, развивающаяся на фоне длительного (не менее 10 лет) систематического употребления алкогольных напитков в количествах, эквивалентных 80 мл этилового спирта в день.

Прогноз

Показано, что прогноз при АКМП более позитивен, чем при ДКМП. Абстиненция на ранних стадиях заболевания способствует предупреждению его прогрессирования и даже полному излечению [17]. Опубликованы результаты длительного наблюдения 23 больных АКМП и 52 – ДКМП. Возраст пациентов и тяжесть заболевания в исследуемых двух группах были одинаковыми. За пятилетний период остались в живых 81% больных АКМП и 48% больных ДКМП, через 10 лет – 81 и 30% соответственно [18]. Сообщается о том, что полная абстиненция от алкоголя приводит к достаточно быстрому и значительному клиническому улучшению и повышению сократительности миокарда у больных АКМП, осложненной тяжелой ХСН [19]. Следует также учитывать возможность повышенной индивидуальной чувствительности к этиловому спирту. Даже среди лиц, систематически употребляющих большие количества алкоголя, поражение миокарда с ХСН встречается реже, чем поражение печени.

В случаях ранней диагностики и стойкой абстиненции прогноз вполне благоприятен, с надеждой на стабилизацию состояния больного. D. McCall [20] отмечает полное отсутствие клинических проявлений СН и нормализацию размеров сердца у 10 из 15 больных, у остальных 5, несмотря на наличие кардиомегалии, выраженность СН значительно уменьшилась. В целом из 39 больных, сохранявших приверженность алкоголю, улучшение наступило лишь у 10% по сравнению с 61% в группе больных, отказавшихся от алкоголя.

D. Pavan et al. (1987) при повторном ЭхоКГ-обследовании 3-х больных, употреблявших ежедневно более 2,5 л вина в течение 5 лет, установили ХСН IV функционального класса NYHA, однако спустя 15–25 мес. после прекращения приема алкоголя зарегистрирована полная нормализация полости и фракции выброса ЛЖ.

Значительный положительный эффект абстиненции наблюдается у больных с исходно резко выраженной застойной СН IV функционального класса NYHA с фракцией выброса ЛЖ менее 30%, обычно он проявлялся уже спустя 6 мес. от начала воздержания от алкоголя [19]. Клиническое улучшение после абстиненции чаще наступает у больных с более низким давлением в легочной артерии и не связано с выраженностью гипертрофии миокарда и распространенностью интерстициального фиброза (L. La Vecchia et al., 1996). Следует еще раз подчеркнуть, что прогноз при АКМП более благоприятен, чем при идиопатической ДКМП.

Лечение

При раннем, своевременном диагнозе АКМП воздержание от алкоголя имеет определяющее значение для выздоровления. При поздней диагностике органические изменения могут быть необратимыми.

Лечение застойной СН при АКМП проводится по принципам терапии декомпенсации кровообращения при ДКМП. Следует указать на некоторые особенности лечения СН при данной патологии, которые основаны на собственных и литературных сведениях. Сердечные гликозиды крайне редко используются в терапии СН при АКМП. Обоснованием подобного ограничения служит преобладание синусового ритма (около 79%) и частота возникновения побочных токсических эффектов при применении сердечных гликозидов — жизнеопасных желудочковых нарушений ритма, обострений печеночной и желудочно-кишечной патологии. Среди кардиотропных препаратов с определенным успехом применялись ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II).

Лечение иАПФ начинали после отмены препаратов калия и калийсберегающих диуретиков назначением каптоприла 6,25 мг, эналаприла 2,5 мг. В последующем при хорошей переносимости и отсутствии гипотензии корректировали дозу: каптоприл 6,25–12,5 мг 3 раза в день, эналаприл 2,5 мг 2 раза в день с постепенным увеличением до целевых или максимально переносимых доз (для каптоприла — 50 мг 3 раза в день, эналаприла — 10 мг 2 раза в день). Кроме них показаны лизиноприл 2,5 мг с увеличением дозы до 20–40 мг/день однократно, квинаприл — с увеличением дозы от 5 до 20 мг/день в 2 приема и рамиприл — с увеличением дозы от 2,5 до 5 мг 2 раза в день.

Преимущество АРА II перед иАПФ заключается в лучшей переносимости: они не вызывают надсадного кашля и ангионевротического отека. Лозартан (12,5–50,0 мг/день однократно) обеспечивает большее снижение общей летальности за счет предотвращения внезапной смерти [21].

Кроме того, при застойной СН эффективен изосорбид динитрат 10 мг 3 раза в день в комбинации с гидралазином 10–25 мг 3–4 раза в день. При хорошей переносимости и отсутствии артериальной гипотензии дозы увеличивают в среднем до 40 мг 3 раза в день и 75 мг 3–4 раза в день соответственно.

При обсуждаемой патологии следует рекомендовать длительную терапию антиоксидантами.

Под влиянием алкоголя и ацетальдегида угнетается бета-окисление свободных жирных кислот и резко активируется процесс их перекисного окисления с образованием

Бритомар

ТОРАСЕМИД ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ¹
УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ПАЦИЕНТОВ С ОТЕЧНЫМ
СИНДРОМОМ²



● **Максимальная эффективность, за счет снижения риска «эффекта рикошета»¹⁻⁴**

● **Надежный контроль АД в течение суток при однократном приеме⁵**

● **Высокая степень безопасности для почек¹⁻⁴**

Прием 1 раз в сутки*

Единственный торасемид замедленного высвобождения

Торговое название: Бритомар, **МНН или группировочное название:** Торасемид. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия 5 мг; 10 мг. **Показания:** отечный 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 гипонатриемия; 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, гепаторенальный синдром; подагра, гиперурикемия; анемия; одновременное применение сердечных гликозидов, амногликозидов или цефалоспоринов, кортикостероидов или адренокортикотропного гормона; гипонатриемия; период лактации. **Способ применения и дозы:** Таблетки для приема внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. Отечный 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. Отечный синдром при заболеваниях почек: начальная доза составляет 20 мг внутрь 1 раз в день. Отечный синдром при заболеваниях 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. Артюхов Г. П., Оганезова Л. Г., Драгунов Д. О. Журнал Сердечная Недостаточность, 2012; 13 (4): 222–227.
2. Жирнов И.В. И соавт. РМЖ Фармакотерапия 2014; 6: 436–49.
3. Национальные рекомендации ОССН, РНО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность 2013; 14 № 7 (81).
4. Артюхов Г. П., Драгунов Д. О., Соколова А.В. Клиническая нефрология 2013; 5:8–12.
5. Roca-Cusachs A., Aracil-Viter J., Calvo-Go^omez C. et al. Cardiovascular Therapeutics 2008; 26: 91–100.
Препарат зарегистрирован МЗ РФ. Информация для специалистов здравоохранения, Рег. ул. № ЛП-000318, Октябрь 2016 г.



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

перекисей и свободных радикалов. Продукты перекисного окисления жирных кислот оказывают выраженное детергентное действие на мембраны кардиомиоцитов и способствуют развитию дисфункции миокарда. Усиление окисления свободных жирных кислот по свободнорадикальному пути также приводит к подавлению митохондриальных ферментов и снижению процессов энергообразования. Антиоксиданты же, защищая кардиомиоциты от повреждения активными формами кислорода и свободными радикалами, по литературным и собственным данным, способствуют улучшению показателей центральной гемодинамики, регрессии размеров ЛЖ, усиливают действие иАПФ, снижают степень повреждения и апоптоз кардиомиоцитов.

Таким образом, учитывая хорошую переносимость препарата пациентами, данные опубликованных исследований и результатов использования в клинической практике, тиотриазолин может быть рекомендован в качестве средства комплексной терапии.

Несмотря на несомненную общность лечения застойной СН при АКМП и ДКМП, направленного на сокращение декомпенсации кровообращения, имеются, по нашим представлениям, определенные особенности терапии СН при алкогольном поражении сердца.

Литература

1. Гервальд В.Я., Спицын П.С., Привалихина А.В., Ельникова В.Е., Винзгега Д.Ю., Пашков А.Ю. Алкогольная кардиомиопатия по данным аутопсийных вскрытий // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 3 [Gervald V.Ya., Spitsyn P.S., Privalikhina A.V., Yel'nikova V.E., Vinzhega D.YU., Pashkov A.YU. Alkol'gol'naya kardiomiopatiya po annym autopsiynikh vskrytiy // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2016. № 3 (in Russian)].
2. Ren J. Acetaldehyde and alcoholic cardiomyopathy: lessons from the ADH and ALDH2 transgenic models // Novartis Found Symp. 2007. Vol. 285. P. 69–76.
3. Велишева Л.С., Вихерт А.М., Швалева В.Н. и соавт. Морфобиохимические особенности миокарда и его иннервации при алкогольной кардиомиопатии // Внезапная смерть. М.: Медицина, 1982. С. 199–210 [Velisheva L.S., Vikhert A.M., Shvaleva V.N. i

- soavt. Morfobiokhicheskiye osobennosti miokarda i yego innervatsii pri alkol'gol'noy kardiomiopatii. // Vnezapnaya smert'. M.: Meditsina, 1982. S. 199–210 (in Russian)].
4. Кактурский Л.В. Клиническая морфология алкогольной кардиомиопатии. Арх. Патол. 2009. № 5. P. 21–22 [Kakturskiy L.V. Klinicheskaya morfologiya alkol'gol'noy kardiomiopatii. Arkh patol 2009, 5: 21–22. (in Russian)].
5. McKinney B. Pathology of the Cardiomyopathies. Butterworth & Co (Publishers) Ltd. 1974.
6. Piano M.R. Alcoholic Cardiomyopathy. Incidence, Clinical Characteristics, and Pathophysiology // Chest. 2002. Vol. 121. № 5. P. 1638–1650.
7. Alderman E.L., Coltart D.J. Alcohol and The heart // Br. med. Bull. 1982. Vol. 38. P. 77–80.
8. Klatsky A.L., Friedman G.D., Armstrong M.A., Kipp H. Wine, liquor, beer, and mortality. Am J Epidemiol. 2003. Vol. 158(6). P. 585–595.
9. Ronksley E.P., Brien E.S., Turner J.B. et al. Association of Alcohol Consumption With Selected Cardiovascular Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Br Med J. 2011. 342.
10. Артемчук А.Ф. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных алкоголизмом. М.: Медицина, 1999. С. 289–295 [Artemchuk A.F. Rasprostranennost' serdechno-sosudistoy patologii u bol'nykh alkogolizmom. M.: Meditsina, 1999. S. 289–295 (in Russian)].
11. Kloner R.A., Rezkalla S.H. To drink or not to drink? That is the question // Circulation. 2007. Vol. 116. P. 1306–1317.
12. Моисеев С.В. Поражение внутренних органов при алкогольной болезни // Врач. 2004. С. 15–18 [Moiseyev S.V. Porazheniye vnutrennikh organov pri alkol'gol'noy bolezni // Vrach. 2004. S. 15–18 (in Russian)].
13. Kupari M., Koskinen P., Suokas A. et al. Left ventricular filling impairment in asymptomatic chronic alcoholics // Am J Cardiol. 1990. Vol. 66. P. 1473–1477.
14. Lazarevic A.M., Nakatani S., Neskovic A.N. et al. Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking // J Am Coll Cardiol. 2000. Vol. 35. P. 1599–1606.
15. Mukamal K.J., Tolstrup J.S., Friberg J. et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. Circulation. 2005. Vol. 112. P. 1736–1742.
16. Kupari M., Koskinen P. Relation of left ventricular function to habitual alcohol consumption // Am J Cardiol. 1993. Vol. 72. P. 1418.
17. Nicolas J.M., Fernandez-Sola J., Estruch R., Pare J.C., Sacanella E., Urbano-Marquez A., Rubin E. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy // Ann Intern Med. 2002. Vol. 136. P. 192–200.
18. Prazak P., Pfisterer M., Osswald S. et al. Differences of disease progression in congestive heart failure due to alcoholic as compare to idiopathic dilated cardiomyopathy // Eur. Heart J. 1996. Vol. 17. P. 251.
19. Guillo P., Mansourati J., Mahen B. et al. Long-term prognosis in patients with alcohol cardiomyopathy and severe heart failure after total abstinence // Am J. Card. 1997. Vol. 79. P. 1276.
20. McCall D. Alcohol and sudden death // D. McCall // Curr. Probl. Cardiol. 1987. Vol. 12.
21. Pitt B., Segal R., Martinez F.A., et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) // Lancet. 1997. Vol. 349. P. 747–752.

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ «Кардиология»

Журнал РМЖ «Кардиология» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте www.regmed.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru.

Ишемическая болезнь сердца и дефицит магния – звенья одной цепи

К.м.н. Ю.В. Попова, д.м.н. А.Р. Киселев

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

В настоящее время в Российской Федерации сохраняется высокий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. от ишемической болезни сердца (ИБС). Существующие на сегодняшний день стратегии, касающиеся ведения пациентов с ИБС, предусматривают хирургические вмешательства, комплексную медикаментозную терапию и немедикаментозные методы воздействия. В статье обсуждаются некоторые аспекты комплексной медикаментозной и немедикаментозной терапии у пациентов со стабильной ИБС. В частности, описаны играющие важную роль в комплексной терапии препараты: антиагреганты, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторы, нитраты, антагонисты кальция, ивабрадин, никорандил, ранолозин, полиненасыщенные жирные кислоты, антиоксиданты. Минеральные вещества, поступающие в организм с продуктами питания, также занимают особое место в механизмах регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. На ее функционировании отрицательно сказывается, в частности, дефицит магния, что проявляется нарушениями ритма, повышением артериального давления, склонностью к образованию тромбов. Снижение концентрации внутриклеточного магния приводит к инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, является одним из компонентов метаболического синдрома. В нашей стране одним из наиболее часто используемых препаратов является органическая соль магния – магния оротат (Магнерот).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная ишемическая болезнь сердца, комплексная терапия, магния оротат, Магнерот.

Для цитирования: Попова Ю.В., Киселев А.Р. Ишемическая болезнь сердца и дефицит магния – звенья одной цепи // РМЖ. 2016. № 19. С. 1285–1289.

ABSTRACT

Coronary heart disease and magnesium deficiency are links in a chain

Popova Yu.V., Kiselev A.R.

V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University

Currently, the mortality from cardiovascular diseases (CVDs), including coronary heart disease (CHD), is still high in Russia. Modern management strategies for CHD include surgery, complex pharmacotherapy, and alternative treatment. The paper discusses some aspects of complex pharmacotherapy in stable CHD. In particular, antiplatelet drugs, statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta blockers, nitrates, calcium antagonists, ivabradine, nicorandil, ranolazine, polyunsaturated fatty acids, and antioxidants have an significant role in complex treatment. Mineral nutrients are of special importance for cardiovascular regulation. Magnesium deficiency alters cardiovascular system functions and results in heart rhythm disorders, high blood pressure, and thrombosis. Decrease in intracellular magnesium leads to insulin resistance which is the component of metabolic syndrome. Magnesium orotate/Magnerot, organic salt, is one of the most popular drugs in Russia.

Key words: coronary heart disease, stable coronary heart disease, complex therapy, magnesium orotate, Magnerot.

For citation: Popova Yu.V., Kiselev A.R. Coronary heart disease and magnesium deficiency are links in a chain // RMJ. 2016. № 19. P. 1285–1289.

В настоящее время в Российской Федерации сохраняется высокий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т. ч. от ишемической болезни сердца (ИБС) [1–3]. Существующие на сегодняшний день стратегии, касающиеся ведения пациентов с ИБС, предусматривают наряду с хирургическими вмешательствами и комплексной медикаментозной терапией (ацетилсалициловая кислота (АСК), статины, бета-адреноблокаторы (БАБ) и др.) немедикаментозные методы воздействия (диета, физическая активность, отказ от курения и др.).

Здоровое питание играет большую роль в снижении риска ССЗ, и в частности ИБС. Врач должен рекомендовать пациенту поддерживать нормальную массу тела (индекс массы тела <25 кг/м²) или стремиться достичь ее при помощи диеты и оптимальной физической активности. Для лиц с избыточным весом снижение массы тела важно для снижения риска ИБС и улучшения липидного профиля крови [4].

К основным особенностям здорового питания при ИБС следует отнести: ежедневное употребление овощей и фруктов, рыбы минимум дважды в неделю (источник по-

линенасыщенных жирных кислот), уменьшение количества поваренной соли в рационе до 5 г/сут или менее, снижение потребления легкоусвояемых углеводов [5–7].

Оптимальная физическая активность позволяет поддерживать нормальную массу тела, кроме того, снижает риск развития инсульта и сахарного диабета (СД), увеличивает фибринолитическую активность крови, повышает стрессоустойчивость организма [4, 8]. У людей в возрасте старше 65 лет физическая активность помогает поддерживать когнитивные функции [9]. Если у больного ИБС выявлена низкая физическая активность, ему, как правило, следует рекомендовать ходьбу по 30 мин минимум 3 дня в неделю. Пациентам, у которых физическая активность ограничена из-за одышки, необходимо начинать с 10–15-минутной ходьбы, постепенно увеличивая ее продолжительность. Перед тем как рекомендовать больному ИБС увеличение физической нагрузки, следует оценить физические возможности организма и состояние сердечно-сосудистой системы [4].

Медицинским работникам также следует уделять большое внимание профилактике курения и борьбе с ним у

больных ИБС. В нашей стране курение широко распространено среди больных ССЗ, в т. ч. с высоким риском сердечно-сосудистой смерти [10].

Доказано, что прекращение курения приводит к снижению риска ССЗ [11]. Например, через год после полного отказа от курения риск развития ИБС снижается в 2 раза, а при отказе от курения в течение 2-х лет риск инфаркта миокарда и инсульта уменьшается на 50% [12]. Врачи должны проводить активную просветительскую работу среди некурящих пациентов и оказывать необходимую помощь тем, кто хочет бросить курить [11]. С целью борьбы с курением пациентам может быть рекомендовано про-

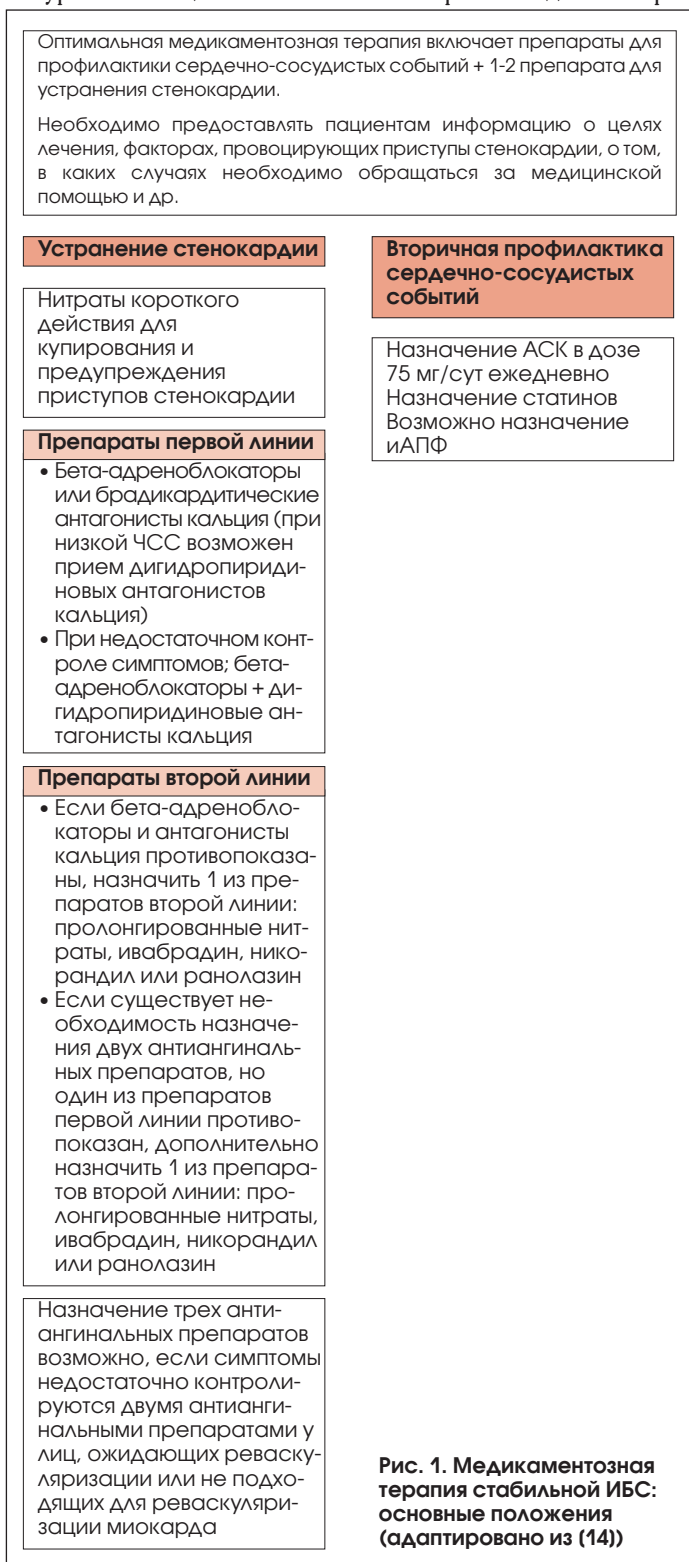


Рис. 1. Медикаментозная терапия стабильной ИБС: основные положения (адаптировано из [14])

хождение школы для желающих бросить курить, участие в программах индивидуальной или групповой терапии, а также никотин-замещающая терапия [4].

Основные цели медикаментозного лечения стабильной ИБС – улучшение прогноза и устранение симптомов стенокардии [13]. В последние годы в результате множества клинических исследований определены группы лекарственных препаратов, позволяющих достигнуть этих целей (рис. 1).

К препаратам, улучшающим прогноз при стабильной ИБС, относятся в первую очередь антиагреганты и статины. Также к этой группе препаратов следует отнести ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и БАБ.

Антиагреганты (АСК, клопидогрел) позволяют предотвратить тромбообразование путем уменьшения агрегации тромбоцитов. Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям антиагреганты необходимо назначать всем больным со стабильной стенокардией (при отсутствии противопоказаний к препаратам этой группы). В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC), опубликованных в 2013 г., указана оптимальная дозировка АСК – 75–150 мг/сут [5]. Однако Британский институт здоровья и клинического мастерства (NICE) не рекомендует превышать дозу АСК 75 мг/сут [14]. При наличии же противопоказаний к АСК следует назначать клопидогрел в дозе 75 мг/сут [13]. Двойная антитромбоцитарная терапия (АСК + клопидогрел) не должна назначаться всем больным стабильной ИБС [15], поскольку такая комбинация демонстрирует пользу только у пациентов с определенными показаниями (острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство).

Статины нормализуют функцию эндотелия, улучшают липидный спектр крови, уменьшают воспаление, тем самым стабилизируя атеросклеротическую бляшку [16]. Статины должны назначаться всем пациентам со стабильной ИБС, независимо от уровня холестерина в плазме крови. На момент публикации отечественных рекомендаций 2008 г. были определены дозировки статинов для больных стабильной стенокардией (симвастатин 10–40 мг/сут, аторвастатин 10–80 мг/сут и др.) [13]. Однако в настоящее время продолжаются клинические исследования, направленные на выявление оптимальных (с клинической и экономической точек зрения) дозировок статинов при ИБС [17, 18]. Так, исследования, посвященные изучению эффективности статинов в снижении сердечно-сосудистых осложнений, выявили, что аторвастатин в дозе 20 мг более эффективен, чем в дозе 10 мг [19].

У большинства пациентов, имеющих подтвержденную ИБС (очень высокий риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений), целевым считается уровень холестерина липопротеидов низкой плотности <1,8 ммоль/л [20], и монотерапия статинами является достаточной. Нет необходимости прибегать к другим препаратам, таким как фибраты или никотиновая кислота, т. к. не выявлено положительного влияния этих препаратов на прогноз при стабильной ИБС [5].

БАБ оказывают антиангинальное действие, уменьшают атриовентрикулярную проводимость и сократимость миокарда [5, 21]. На сегодняшний день установлено, что БАБ следует использовать как средство для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), и у больных, имеющих хроническую сердечную недостаточность как осложнение ИБС [5, 13]. Недавние клинические исследования показали, что БАБ не влияют на прогноз у больных ИБС, не перенесших ИМ [22–25]. Клинические рекомендации NICE так-

же не рассматривают БАБ как препараты для вторичной профилактики у больных ИБС без перенесенного ИМ [14].

В некоторых случаях, если имеются противопоказания к применению БАБ, можно прибегнуть к назначению брадикардических антагонистов кальция, снижающих частоту сердечных сокращений (ЧСС). Так, было доказано, что антагонисты кальция по своему влиянию на прогноз у больных ИБС, перенесших ИМ, не уступают БАБ [26], а применение верапамила и дилтиазема у больных, перенесших ИМ (без сердечной недостаточности), позволяет сократить частоту смертности и повторных ИМ [27].

В настоящее время доказана эффективность иАПФ относительно улучшения прогноза у больных с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [28], у больных СД [29]. Согласно рекомендациям ESC (2013), иАПФ для улучшения прогноза следует назначать, если ИБС сопровождается артериальной гипертонией, сердечной недостаточностью (ФВЛЖ $\leq 40\%$) или СД [5].

Для устранения симптомов стабильной стенокардии в настоящее время применяются:

- нитраты короткого действия;
- препараты первой линии: БАБ, антагонисты кальция;
- препараты второй линии: пролонгированные нитраты, ивабрадин, никорандил, ранолазин, триметаздин (для ряда случаев) (рис. 1).

Нитраты короткого действия рекомендуются всем больным стабильной стенокардией для предупреждения и купирования ангинозных приступов [5, 14].

Помимо короткодействующих нитратов всем больным стабильной стенокардией для профилактики приступов ре-

комендованы БАБ или антагонисты кальция (АК), урежающие ЧСС (при отсутствии противопоказаний), которые на сегодняшний день являются препаратами первой линии для устранения симптомов стенокардии [5]. В том случае, когда симптомы стенокардии недостаточно контролируются одним из этих препаратов, рекомендуется заменить его препаратом другой группы (например, БАБ заменить на АК) или использовать комбинацию препаратов из 2-х групп (БАБ + дигидропиридиновый АК). В рекомендациях NICE указано, что оценка антиангинального эффекта должна проводиться через 2–4 нед. после начала терапии или смены препарата.

В том случае, если симптомы стенокардии не контролируются одним из препаратов первой линии, а второй препарат первой линии противопоказан, следует назначить один из дополнительных препаратов второй линии: пролонгированные нитраты, ивабрадин, никорандил или ранолазин. Если возникает необходимость совместного назначения ивабрадина и АК, следует назначать дигидропиридиновые АК. Если же имеются противопоказания одновременно и к БАБ и к АК, рекомендуется начать монотерапию одним из препаратов второй линии (пролонгированные нитраты, ивабрадин, никорандил или ранолазин).

Не рекомендуется назначать 3 антиангинальных препарата больным стабильной стенокардией, у которых симптомы могут контролироваться применением 2-х препаратов. Согласно рекомендациям NICE, назначение 3-х антиангинальных препаратов считается оправданным, если 2 антиангинальных препарата плохо контролируют симптомы стенокардии у больных, у которых коронарная реваскуляризация признана нецелесообразной, или которые



МАГНЕРОТ® магния оротата дигидрат 500 мг

- Обеспечивает направленный транспорт магния в кардиомиоциты¹
- Компенсирует потери магния при приеме диуретиков²
- Нормализует внутриклеточное содержание калия и кальция³
- Может применяться в течение длительного времени⁴



являются потенциальными кандидатами для реваскуляризации миокарда [14].

В рекомендациях ESC (2013) и в отечественных рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2008) в качестве препарата, устраняющего симптомы стенокардии, также указан триметазидин [5, 13]. Триметазидин доказал свою эффективность в уменьшении ишемии миокарда у лиц, принимающих БАБ [30], больным СД он рекомендован как препарат второй линии [5].

Помимо перечисленных препаратов, купирующих симптомы и влияющих на прогноз заболевания, в настоящее время больным стабильной ИБС широко рекомендуются дополнительные группы препаратов, способствующих снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, регулирующих обмен веществ и обеспечивающих нормальное функционирование организма. Среди таких препаратов можно, например, выделить полиненасыщенные жирные кислоты, доказавшие свою эффективность в профилактике ССЗ [31, 32]. Антиоксиданты также способны снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, при этом до сих пор продолжаются клинические исследования по изучению их эффективности [33].

Минеральные вещества, поступающие в организм с продуктами питания, играют важную роль в механизмах регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы [34]. Одним из них является макроэлемент магний, который принимает участие во многих физиологических процессах в организме человека [35]. В частности, магний участвует в синтезе и активации ферментов, стабилизации клеточных мембран, мышечном расслаблении, синтезе белка [36]. Магний имеет большое значение в функционировании проводящей системы миокарда, защищает эндотелий от повреждений, обладает антиатерогенной активностью, повышает стрессоустойчивость организма [37, 38]. Дефицит магния отрицательно сказывается на функционировании сердечно-сосудистой системы, что проявляется нарушениями ритма, повышением АД, склонностью к образованию тромбов. Снижение концентрации внутриклеточного магния приводит к инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, является одним из компонентов метаболического синдрома [39]. Назначение препаратов магния обеспечивает нормализацию тех физиологических процессов, участниками которых являются ионы магния. В нашей стране одним из наиболее часто используемых препаратов магния является органическая соль магния – магния оротат (Магнерот). Доказано, что магния оротат эффективен при коррекции дефицита магния у больных с острым коронарным синдромом, сопровождающимся нарушениями сердечного ритма [40]. Применение препарата Магнерот в составе комбинированной терапии у больных ССЗ улучшает липидный спектр крови и снижает агрегационную способность тромбоцитов [35]. Следует отметить, что оротовая кислота улучшает биодоступность магния и обладает самостоятельной метаболической активностью – стимулирует синтез гликогена и АТФ в клетках поврежденного миокарда, что расширяет возможности применения Магнерота у больных ИБС [41].

Магнерот показан в составе комплексной терапии при стенокардии, инфаркте миокарда, атеросклерозе, нарушении липидного обмена. В одной таблетке препарата Магнерот содержится 500 мг магния оротата. В 1-ю неделю следует принимать по 2 таблетки 3 раза в день, затем по 1 таблетке 3 раза в день ежедневно. Общая длительность курса должна составлять не менее 4–6 нед. Максимальная суточ-

ная доза препарата составляет 3000 мг (6 таблеток). При необходимости Магнерот можно применять длительно [42].

В настоящее время достигнуты немалые успехи в борьбе с ИБС, в частности, обозначены препараты, позволяющие улучшить прогноз и уменьшить симптомы стенокардии. Несмотря на это, современная наука продолжает поиск и изучение новых препаратов, способствующих снижению заболеваемости и смертности от ИБС.

Литература

1. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2015. Vol. 131. P. e29–e322.
2. Сон И.М., Александрова Г.А., Хахалина Е.В. и др. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2014 году. М.: Минздрав России, 2015. 186 с. [Son I.M., Aleksandrova G.A., Khakhalina Ye.V. i dr. Mediko-demograficheskiye pokazateli Rossiyskoy Federatsii v 2014 godu. M.: Minzdrav Rossii, 2015. 186 s. (in Russian)].
3. Кардиология: национальное руководство / под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с. [Kardiologiya: natsional'noye rukovodstvo / pod red. Ye.V. Shlyakhto 2-ye izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2015. 800 s. (in Russian)].
4. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Основные направления первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Наука молодых – Eruditio juvenum. 2014. № 4. С. 55–68 [Yakushin S.S., Filippov Ye.V. Osnovnyye napravleniya pervichnoy profilaktiki serdечно-sosudistyykh zabolevaniy // Nauka molodykh – Eruditio juvenum. 2014. № 4. С. 55–68 (in Russian)].
5. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 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. Vol.34. P. 2949 – 3003.
6. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // *Eur Heart J*. 2012. Vol. 33. P. 1635–1701.
7. Горшунова Н.К., Медведев Н.В. Профилактическая работа врачей первичного звена здравоохранения // Земский врач. 2011. № 2. С. 9–14 [Gorshunova N.K., Medvedev N.V. Profilakticheskaya rabota vrachey pervichnogo звена zdoravookhraneniya // Zemskiy vrach 2011. № 2. С. 9–14 (in Russian)].
8. Physical activity guidelines for adults // NHS choices [Электронный ресурс] URL: <http://www.nhs.uk/Livewell/fitness/Pages/physical-activity-guidelines-for-adults.aspx> (дата обращения: 29.09.2016).
9. Physical activity guidelines for older adults // NHS choices [Электронный ресурс] URL: <http://www.nhs.uk/Livewell/fitness/Pages/physical-activity-guidelines-for-older-adults.aspx> (дата обращения: 29.09.2016).
10. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. № 6. С. 58–63 [Shal'nova S.A., Deyev A.D. Kharakteristika patsiyentov vysokogo riska. Rezul'taty epidemiologicheskoy chasti nauchno-obrazovatel'noy programmy OSKAR // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2006. № 6. С. 58–63 (in Russian)].
11. Масленикова Г.Я., Оганов Р.Г. Профилактика и снижение курения табака в практическом здравоохранении // Профилактическая медицина. 2010. Т. 13. № 6. С. 11–16 [Maslennikova G.YA., Oganov R.G. Profilaktika i snizheniye kureniya tabaka v prakticheskom zdoravookhraneniye // Profilakticheskaya meditsina 2010. T. 13. № 6. С. 11–16 (in Russian)].
12. Елемесова М.Т. Влияние курения на риск развития ишемической болезни сердца. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. 2013. № 3. С. 13–15 [Yelemesova M.T. Vliyaniye kureniya na risk razvitiya ishemicheskoy bolezni serdtsa. Obzor literatury // Nauka i zdoravookhraneniye 2013. № 3. С. 13–15 (in Russian)].
13. Акчурин Р.С., Васюк Ю.А., Карпов Ю.А. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т.7. № 6. Приложение 4 [Akchurin R.S., Vasyuk YU.A., Karpov YU.A. i dr. Natsional'nyye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu stabil'noy stenokardii // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2008. T. 7. № 6. Prilozheniye 4 (in Russian)].
14. NICE pathways. Managing stable angina // NICE. National Institute for Health and Care Excellence [Электронный ресурс]. URL: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/stable-angina#path=view%3A/pathways/stable-angina/managing-stable-angina.xml&content=view-index> (дата обращения: 01.09.2016).
15. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // *N. Engl. J. Med*. 2006. Vol. 354. P. 1706–1717.
16. Яковенко Е.И., Мамедов М.Н. Влияние метаболических эффектов статинов на клинические проявления атеросклероза // Рос кардиологический журнал. 2012. Т. 2. № 94. С. 85–90 [Yakovenko Ye.I., Mamedov M.N. Vliyaniye metabolicheskikh effektivov statinov na klinicheskiye proyavleniya ateroskleroza // Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal 2012. T. 2. № 94. С. 85–90 (in Russian)].
17. Chan P.S., Nallamothu B.K., Gurm H.S. et al. Incremental benefit and cost-effectiveness of high-dose statin therapy in high-risk patients with coronary artery disease // *Circulation*. 2007. Vol. 115. P. 2398–2409.
18. Doggrell S.A. Is atorvastatin superior to other statins? Analysis of the clinical trials with atorvastatin having cardiovascular endpoints // *Rev. Recent. Clin. Trials*. 2006. Vol. 1 (2). P. 143–153.
19. NICE guidelines. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification // NICE. National Institute for Health and Care Excellence [Электронный ресурс]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG181/chapter/2-Implementa>

tion-getting-started#atorvastatin-for-the-primary-and-secondary-prevention-of-cvd (дата обращения: 01.09.2016).

20. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32. P. 1769–1818.

21. Небиеридзе Д.В. Актуальные вопросы применения бета-адреноблокаторов в клинической практике // Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15. № 4. С. 413–415 [Nebiyeridze D.V., Aktual'nyye voprosy primeneniya beta-adrenoblokatorov v klinicheskoy praktike // Arterial'naya gipertenziya 2009 T. 15. № 4. S. 413–415 (in Russian)].

22. Andersson C., Shilane D., Go A.S. et al. -blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 64. P. 247–252.

23. Bangalore S., Steg G., Deedwania P. et al. Beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease // JAMA. 2012. Vol. 308. P. 1340–1349.

24. Voko Z., de Brouwer S., Lubsen J. et al. Long-term impact of secondary preventive treatments in patients with stable angina // Eur. J. Epidemiol. 2011. Vol. 26. P. 375–383.

25. Huang H.L., Fox K.A. The impact of beta-blockers on mortality in stable angina: a meta-analysis // Scott. Med. J. 2012. Vol. 57. P. 69–75.

26. Nakaqomi A., Kodani E., Tokano H. et al. Secondary preventive effects of a calcium antagonist for ischemic heart attack: randomized parallel comparison with -blockers // Circ. J. 2011. Vol. 75. P. 1696–1705.

27. Задонченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. и др. Применение блокаторов кальциевых каналов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией: фокус на дилтазем // Consilium Medicum. 2015. Т. 17. № 5. С. 54–62 [Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G., Yalymov A.A. i dr. Primeneniye blokatorov kal'tsiyevykh kanalov u patsiyentov s serdechno-sosudistoy patologiyey: fokus na diltiazem // Consilium Medicum. 2015. T. 17. № 5. S. 54–62 (in Russian)].

28. Savarese G., Edner M., Dahlstrom U. et al. Comparative associations between angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and their combination, and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction // Int. J. Cardiol. 2015. Vol. 199. P. 415–423.

29. Patel A., MacMahon S., Shalmers J. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // Lancet. 2007. Vol. 370. P. 829–840.

30. Vitale C., Spoletini I., Malorni W. et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina the VASCO-angina study // Int J Cardiol 2013. Vol. 168 (2). P. 1078–1081.

31. Psota T.L., Gebauer S.K., Kris-Etherton P. Dietary omega-3 fatty acid intake and cardiovascular risk // Am. J. Cardiol. 2006. Vol. 98. P. 3i–18i.

32. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzawa Y. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis // Lancet. 2007. Vol. 369. P. 1090–1098.

33. Филиппов Е.В., Якушин С.С. Медикаментозная терапия стабильной стенокардии: как улучшить прогноз пациента? // Медицинский совет. 2012. № 10. С. 31–36 [Filippov Ye.V., Yakushin S.S. Medikamentoynaya terapiya stabil'noy stenokardii: kak uluchshit' prognoz patsiyenta? // Meditsinskiy sovet. 2012. № 10. S. 31–36 (in Russian)].

34. Трисветова Е.Л. Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания: время действовать // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. № 1. С. 99–105 [Trisvetova Ye.L. Defitsit magniya i serdechno-sosudistyye zabolevaniya: vremya deystvovat' // Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2014. T. 10. № 1. S. 99–105 (in Russian)].

35. Мамедов М.Н. Применение препарата магния в кардиологической практике // Рос. кардиологический журнал. 2012. № 2. С. 72–74 [Mamedov M.N. Primeneniye preparata magniya v kardiologicheskoy praktike // Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal. 2012. № 2. S. 72–74 (in Russian)].

36. Трисветова Е.Л. Магний в клинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Т. 8. № 4. С. 545–553 [Trisvetova Ye.L. Magniy v klinicheskoy praktike // Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2012. T. 8. № 4. S. 545–553 (in Russian)].

37. Говорин А.В., Филев А.П. Препараты магния при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Т. 8. № 3. С. 463–468 [Govorin A.V., Filev A.P. Preparaty magniya pri zabolevaniyakh serdechno-sosudistoy sistemy // Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2012. T. 8. № 3. S. 463–468 (in Russian)].

38. Сологова С.С., Максимов М.Л., Тарасов В.В. Фармакологическая эффективность препаратов магния. Оротат магния (Магнерот) в клинической практике // Рос. медицинский журнал. 2014. Т. 27. С. 1966–1970 [Sologova S.S., Maksimov M.L., Tarasov V.V. Farmakologicheskaya effektivnost' preparatov magniya. Orotat magniya (Magnerot) v klinicheskoy praktike // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2014. T. 27. S. 1966–1970 (in Russian)].

39. Шилов А.М. Роль дефицита магния в сердечно-сосудистом континууме // Лечебное дело. 2013. № 4. С. 73–82 [Shilov A.M. Rol' defitsita magniya v serdechno-sosudistom kontinueume // Lechebnoye delo 2013. № 4. S. 73–82 (in Russian)].

40. Рашид М.А., Карпова Н.Ю., Погощенкова И.В. и др. Магний в клинике внутренних болезней // Рос. медицинский журнал. 2015. № 28. С. 1705–1709 [Rashid M.A., Karpova N.YU., Pogonchenkova I.V. i dr. Magniy v klinike vnutrennikh bolezney // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal 2015. № 28. S. 1705–1709 (in Russian)].

41. Classen H. Magnesium orotate-experimental and clinical evidence // Rom. J. Intern. Med. 2004. Vol. 42 (3). P. 491–501.

42. Видаль специалист. Кардиология. М.: ЮБМ Медика Рус, 2013. 1008 с. [Vidal' spetsialist. Kardiologiya. M.: YUBM Medika Rus, 2013. 1008 s. (in Russian)].



Министерство здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ

Российское медицинское общество по артериальной гипертензии

Российское научное общество по изучению легочной гипертензии



IV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются
до 1 октября 2016 г.

МОСКВА • 15-16 декабря 2016 г.

Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β -адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией

Д.м.н. С.Ю. Марцевич, д.м.н. Н.П. Кутишенко, к.ф.-м.н. А.Д. Деев, от имени участников исследования КВАЗАР

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Медикаментозная терапия является основной составляющей длительного лечения больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС). Основные принципы терапии стабильно протекающей ИБС сформировались более 10 лет назад, однако сохраняется стремление повысить ее качество за счет добавления новых лекарственных препаратов. В этом отношении немалый интерес представляет использование никорандила – препарата, появившегося более 20 лет назад и доказавшего в ряде крупных исследований наличие у него выраженного антиангинального эффекта и способности положительно влиять на исходы заболевания.

Цель: продемонстрировать влияние никорандила в сочетании со стандартной терапией стабильно протекающей ИБС на клинические проявления болезни, а также безопасность применения.

Материал и методы: проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 120 больных с верифицированной ИБС и стабильной стенокардией напряжения. Все больные на протяжении исследования получали метопролол в дозе 100 мг/сут. Больным основной группы к лечению добавляли никорандил в дозе 10 мг 2 раза в сутки, через 2 нед дозу увеличивали до 20 мг 2 раза в сутки, больным контрольной группы к лечению добавляли плацебо, продолжительность исследования составила 6 нед.

Результаты: добавление никорандила способствовало достоверному уменьшению количества приступов стенокардии (по сравнению с контрольным периодом и с больными, принимавшими плацебо). Употребление нитратов короткого действия достоверно снизилось по сравнению с контрольным периодом при применении никорандила в обеих дозах. Нежелательные явления были отмечены у 10 (16,4%) пациентов из 61 принимавшего никорандил и у 7 (11,9%) из 59 принимавших плацебо, различия между группами статистически незначимы. В связи с развитием головной боли 3 пациента прекратили участие в исследовании: 2 пациента – в группе никорандила и 1 – в группе плацебо.

Заключение: добавление никорандила к стандартной терапии у больных с хронически протекающей ИБС и стабильной стенокардией напряжения способствует достоверному снижению количества приступов стенокардии. Продemonстрирована хорошая переносимость никорандила.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, никорандил, антиангинальный эффект.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., от имени участников исследования КВАЗАР. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β -адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией // PMЖ. 2016. № 19. С. 1290–1294.

ABSTRACT

Comparative evaluation of efficacy and safety of antianginal drug nicorandil in patients with coronary artery disease with stable angina pectoris, receiving β -blockers

Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D., on behalf of the KVAZAR study

State Research Center for Preventive Medicine, Moscow

Drug therapy is the main component of long-term treatment of patients with stable forms of coronary artery disease (CAD). Basic principles of stable CAD treatment were formed over 10 years ago, but still new drugs are added to improve the quality of treatment. So considerable interest is paid to nicorandil, appeared more than 20 years ago and proved antianginal effects and positive influence on disease outcome in several large clinical trials.

Objective: To evaluate safety and influence of nicorandil in combination with standard therapy on clinical manifestations in patients with stable CAD.

Material and Methods: Double-blind, placebo-controlled trial involved 120 patients with verified CAD and stable angina pectoris. All patients received metoprolol 100 mg / day. Patients of the main group additionally received nicorandil 10 mg b.i.d., in 2 weeks the dose was increased to 20 mg b.i.d.. The control group was prescribed placebo. Mean follow-up was 6 weeks.

Results: Nicorandil significantly decreased the number of angina attacks (compared with control period and control group). Also significant decrease of use of short-acting nitrates was observed during taking the drug in both doses as compared with control period. Adverse events were observed in 10 (16.4%) pa-

tients out of 61, taking nicorandil, and in 7 (11.9%) out of 59 treated with placebo, the difference was not statistically significant. Due to headache development 3 patients discontinued the study: 2 patients - in nicorandil group and 1 - in placebo group.

Conclusion: nicorandil administration additionally to standard therapy in patients with CAD and stable angina pectoris leads to significant reduction in the number of angina attacks. Good tolerability profile of nicorandil was observed.

Key words: coronary artery disease, stable angina pectoris, nicorandil, antianginal effect.

For citation: Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D., on behalf of the KVAZAR study. Comparative evaluation of efficacy and safety of antianginal drug nicorandil in patients with coronary artery disease with stable angina pectoris, receiving β -blockers // RMJ. 2016. № 19. P. 1290–1294.

Медикаментозная терапия является основной составляющей длительного лечения больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2]. Несмотря на применение новейших инвазивных методов лечения больных ИБС, ни в одном крупном исследовании до сих пор не удалось продемонстрировать преимущества этих методов перед медикаментозной терапией в отношении влияния на отдаленный прогноз заболевания при его стабильном течении. Основные принципы терапии стабильно протекающей ИБС сформировались более 10 лет назад, однако сохраняется стремление повысить ее качество за счет добавления новых лекарственных препаратов. Не всегда эти попытки бывают успешными [3, 4], поэтому в настоящее время не менее актуальным представляется вопрос о рациональном использовании имеющихся препаратов с учетом накопленной ранее доказательной базы их эффективности. В этом отношении немалый интерес представляет использование никорандила – препарата, появившегося более 20 лет назад и доказавшего в ряде крупных исследований наличие у него выраженного антиангинального эффекта [5–7] и способности положительно влиять на исходы заболевания [8, 9].

Имеется большой мировой опыт клинического применения никорандила, его назначение предусмотрено в международных рекомендациях по лечению больных со стабильно протекающей ИБС [2, 10]. Однако в нашей стране этот препарат появился совсем недавно, и российские врачи имеют очень небольшой опыт его использования.

Цель многоцентрового российского исследования KVAZAR: продемонстрировать влияние никорандила в сочетании со стандартной терапией стабильной ИБС на клинические проявления болезни, а также безопасность применения.

Подробно изложен протокол исследования, представлены основные данные, отражающие антиангинальный эффект препарата и его безопасность.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен центральным этическим комитетом Минздрава России, локальными этическими комитетами всех участвовавших в исследовании центров. Все больные подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включали больных ИБС с типичной стабильной стенокардией напряжения, возникшей не менее чем за 3 мес до начала исследования. Все больные должны были иметь положительный результат пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле (ПДФН) [11, 12].

Наличие ИБС должно было быть доказано по крайней мере одним из следующих признаков: перенесенный ранее инфаркт миокарда (не менее чем за 3 мес до начала исследования); выявленный на коронароангиографии по крайней мере 1 стеноз не менее 50% в основной коронарной

артерии; проведенная коронарная ангиопластика (не менее чем за 6 мес до исследования); операция аортокоронарного шунтирования (не менее чем за 3 мес до исследования); положительные результаты сцинтиграфии, демонстрирующие индуцированную нагрузкой обратимую ишемию миокарда (развитие транзиторного перфузионного дефекта); положительные результаты стресс-эхокардиографии, демонстрирующие нарушение движения стенок миокарда в отсутствие нормального повышения фракции выброса левого желудочка при нагрузке.

В исследование не включали больных: участвующих в других контролируемых исследованиях; с приступами стенокардии в покое или приступами вазоспастической стенокардии; с хронической сердечной недостаточностью III–IV класса по классификации NYHA; со стенозом основного ствола левой коронарной артерии более чем на 50%; с электрокардиостимулятором или имплантированным кардиовертером-дефибриллятором; ожидающих планового проведения коронарного стентирования или аортокоронарного шунтирования на период проведения исследования; с любыми тяжелыми сопутствующими заболеваниями; с противопоказаниями к применению никорандила и β -адреноблокаторов.

Во время визита отбора проверялось соответствие больного критериям включения, подписывалось информированное согласие на участие в исследовании, отменялись все антиангинальные препараты и вместо них назначалась стандартная терапия метопрололом тартратом в дозе 50 мг 2 раза в день. Все другие антиангинальные препараты, за исключением нитратов короткого действия (НКД), отменялись. Через 5–7 дней больных приглашали для выполнения ПДФН на тредмиле по протоколу Брюса (визит В-1). Если ПДФН, проведенная во время визита В-1, была положительной, через 5–7 дней больных приглашали на повторную ПДФН (ПДФН-2, визит В-0). При получении стабильной воспроизводимой положительной пробы проводилась рандомизация. Результаты проб с физической нагрузкой считались воспроизводимыми, если в обоих случаях продолжительность проб до появления приступа стенокардии средней интенсивности различалась не более чем на 1 мин или 20%.

Исследование было параллельным двойным слепым плацебо-контролируемым. Больные случайным образом распределялись в группу лечения никорандилом (Кордник, компания ПИК-ФАРМА, Россия) или плацебо. Плацебо для проведения исследования по виду ничем не отличалось от активного препарата и было специально изготовлено на заводе компании – производителя никорандила. Рандомизация осуществлялась централизованно путем телефонного звонка независимому оператору, отвечающему за рандомизацию. Первоначально никорандил назначался в дозе 10 мг 2 раза в сутки, через 2 нед (визит В-2) дозу никорандила увеличивали до 20 мг 2 раза в сутки. Визит В-6 проводился через 4 нед после визита В-2. На этом визите

пациент выполнял ПДФН дважды: до приема и через 1,5 часа после приема никорандила.

Во время каждого из визитов оценивалось клиническое состояние больных, анализировались дневники приступов стенокардии, выполнялась электрокардиография в 12 отведениях, проводился мониторинг нежелательных явлений (НЯ), а также подсчет израсходованных таблеток выданных больному препаратов (метопролола тартрата и никорандила/плацебо) с целью контроля приверженности пациентов назначенному лечению. Метопролола тартрат больные принимали на протяжении всего периода исследования.

В соответствии с протоколом исследования состояние здоровья пациентов оценивалось на основании объективных данных обследования на этапе скрининга (В-1), визите рандомизации (В-0), визите В-2 и по завершении исследования на визите В-6.

Каждый прием никорандила фиксировался пациентом в специальном дневнике, который предоставлялся исследователю на каждом визите. Частота приема НКД в неделю вычислялась по формуле на основании полученных данных о количестве принятых таблеток НКД и количестве дней лечения, прошедших между визитами.

Таблица 1. Сравнительная характеристика основной группы (никорандил) и контрольной группы (плацебо) по результатам рандомизации

Основные данные	Группа (n=120)		
	Никорандил (n=61)	Плацебо (n=59)	Р
Возраст, лет	65,4±1,0	69,9±1,1	0,45
Возраст: м >55 лет, ж >65 лет	53	51	0,94
Курение	10	16	0,15
Стенокардия (II, III ФК)	49/12	45/15	0,45
Наследственность (ССЗ у родственников)	23	16	0,27
СД-2	7	11	0,27
ОИМ	46	39	0,26
КГ	32	45	0,01
ЧКВ	16	20	0,36
АКШ	6	10	0,25
Сцинтиграфия миокарда	1	3	0,29
Стресс-ЭхоКГ	7	8	0,73

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных или М±т. ФК – функциональный класс; СД-2 – сахарный диабет 2-го типа; ОИМ – острый инфаркт миокарда; КГ – коронарография; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ЭхоКГ – эхокардиография, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2. Число приступов стенокардии в различные периоды исследования

Визит	Группа		
	Никорандил	Плацебо	р (при сравнении с плацебо)
В-0	3,0 (2,0; 5,0)	4,0 (3,0; 6,0)	0,22
В-2	2,0 (0,5; 4,0)**	3,0 (2,0; 4,0)	0,02
В-6	1,2 (0,7; 2,0)**	2,0 (1,0; 3,0)*	0,02

Примечание. Данные представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ при сравнении с данными визита В-0.

Для статистической обработки данных настоящего клинического исследования использовался программный продукт Statistica 7.0 компании StatSoft и пакет анализа данных SAS (Statistical Analysis System – система статистического анализа). Данные при нормальном распределении представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки; при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Для сравнительного анализа данных, полученных в 2-х группах, использовали точный критерий Фишера и критерий У Манна – Уитни. Связь изучаемых показателей оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были отобраны и включены с 2011 по 2015 г. 120 пациентов: 88 мужчин и 32 женщины в возрасте от 32 до 82 лет и давностью заболевания ИБС от 1 года до 34 лет. У 98,3% пациентов наряду с ИБС имелись другие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия – у 86 (71,7%), сахарный диабет 2-го типа – у 18 (15%), нарушения липидного обмена – у 95 (79,2%). У 56 (46,7%) пациентов регистрировались различные заболевания желудочно-кишечного тракта, у 19 (15,8%) – остеохондроз позвоночника, у 15 (12,5%) пациентов – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), у 18 (15%) – болезни почек и мочевыводящего тракта, а у 14 мужчин – доброкачественная гиперплазия простаты. Несмотря на наличие ИБС и ее осложнений, продолжали курить 26 (21,7%) пациентов.

Таблица 3. Кратность приема нитратов короткого действия в различные периоды исследования

Визит	Группа		
	Никорандил	Плацебо	р
В-0	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 4,0)	0,99
В-2	1,0 (0,0; 1,0)**	1,0 (0,0; 2,0)*	0,20
В-6	1,0 (0,0; 1,0)**	1,0 (0,0; 2,0)	0,07

Примечание. * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ при сравнении с данными визита В-0.

Таблица 4. Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе исследования

Вид НЯ	Плацебо	Никорандил
Головная боль	2 [§]	6 [#]
Перебои в работе сердца/сердцебиение	2	1
Покраснение лица	–	1
Слабость/гипотензия	–	2
Учащение приступов стенокардии	1	2
Головокружение	–	1
ОРЗ	2	–
Зуд около глаз	–	1
Усиление болей в голеностопных суставах	–	1
Пароксизм фибрилляции предсердий	1*	–
Всего	8	15

Примечание. * Нежелательное явление, расцененное как серьезное; # – головные боли интенсивного характера у 2-х пациентов стали причиной их выбывания из исследования; § – головная боль стала причиной выбывания из исследования 1 пациента; ОРЗ – острое респираторное заболевание.



После рандомизации в группу лечения препаратом никорандил был распределен 61 человек (43 мужчины и 18 женщин), а в группу плацебо – 59 (45 мужчин и 14 женщин).

Завершили исследование с различными отклонениями от протокола 9 пациентов, при этом 3 пациента (2 пациента, получавших никорандил, и 1 – из группы плацебо) отказались от участия в исследовании по семейным обстоятельствам на этапах проведения визитов В-2 и В-6; у 1 пациента, принимавшего плацебо, завершился срок действия препарата; еще у 1 пациента, принимавшего плацебо, было проведено плановое хирургическое вмешательство. У остальных 4-х пациентов были зарегистрированы отклонения от протокола в связи с развитием НЯ. По причине НЯ завершили участие в исследовании 3 пациента (2 – из группы принимавших никорандил и 1 – из группы плацебо). В окончательный анализ вошли данные 114 человек.

Группы пациентов, получавшие никорандил или плацебо, по своим основным демографическим и клиническим показателям были сопоставимы (табл. 1). Частота приступов стенокардии у пациентов, принимавших никорандил, достоверно снизилась на визитах В-2 и В-6, в группе плацебо – только на визите В-6 (табл. 2). Данные, представленные в таблице 3, демонстрируют, что кратность приема никорандила уменьшилась в обеих группах, но у пациентов, принимавших никорандил, степень уменьшения потребности в нем была выше, а различие с исходным показателем было статистически значимым как на визите В-2, так и на визите В-6 ($p < 0,001$). В группе пациентов, принимавших плацебо, статистически значимое отличие от исходных показателей отмечалось только на визите В-2 ($p < 0,01$).

В таблице 4 представлены НЯ, зарегистрированные в ходе исследования. НЯ отмечены у 17 (14,2%) пациентов: у 10 (16,4%) пациентов из 61 принимавшего никорандил и у 7 (11,9%) из 59 принимавших плацебо, различия между группами статистически незначимы ($\chi^2 = 0,51$; $p > 0,05$). Общее количество НЯ между группами пациентов, принимавших никорандил ($n = 15$) или плацебо ($n = 8$), достоверно не различалось ($\chi^2 = 2,34$; $p > 0,05$). Из зарегистрированных НЯ только одно было расценено как серьезное (пароксизм фибрилляции предсердий), которое возникло у пациента в группе плацебо, остальные НЯ отнесены к категории легкой и средней степени тяжести. В связи с развитием НЯ прекратили участие в исследовании 3 пациента: 2 из-за сильной головной боли на фоне приема никорандила и 1 из-за головной боли на фоне приема плацебо.

Обсуждение

Исследование КВАЗАР проведено по строгому с позиций доказательной медицины протоколу: оно выполнено с помощью рандомизированного двойного слепого контролируемого метода, плацебо полностью соответствовало по внешнему виду активному препарату. Оценка результата рандомизации показала полную сопоставимость сформированных двух групп пациентов: активного лечения (группа никорандила) и контрольной (группа плацебо). Все это дало право рассматривать полученные результаты как надежные, а выявленные в ходе исследования различия между группами отнести за счет эффекта изучаемого препарата – никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА).

Следует учитывать, что по этическим соображениям мы не имели возможности оценивать эффект монотерапии никорандилом, поэтому эффект этого препарата оценивался

**Активатор калиевых каналов,
антиангинальное средство**

**Европейский
стандарт
здоровья**



- 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 В;
- ✓ "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика"

на фоне достаточно мощной антиангинальной терапии высокими дозами β -адреноблокатора метопролола тартрата.

В исследовании КВАЗАР были применены основные современные методы, позволяющие оценить клиническое и антиангинальное действие препарата: регистрация приступов стенокардии и потребления никорандила; ПДФН, позволяющая объективно оценить переносимость больным физической нагрузки и возникающую во время нее ишемию миокарда; оценка качества жизни больного. Данные о влиянии никорандила на переносимость физических нагрузок и качество жизни будут изложены в последующих публикациях.

Приводимые в настоящей статье сведения подтверждают наличие у никорандила отчетливого антиангинального эффекта, доказанного в проводившихся ранее исследованиях [5–7, 13–15]. Этот эффект выразился достоверным ослаблением основных показателей, отражающих антиангинальное действие лекарственного препарата, – уменьшением количества приступов стенокардии и снижением потребности в применении никорандила.

Не менее важно, что никорандил хорошо переносился пациентами. Несмотря на определенное сходство механизма действия никорандила и нитратов [16], он относительно редко вызывал столь характерный для нитратов побочный эффект – головную боль, значительно ограничивающую использование препаратов этой группы [17].

Таким образом, исследование КВАЗАР еще раз продемонстрировало наличие у никорандила отчетливого антиангинального действия. Добавляемый к стандартной терапии стабильной ИБС, этот препарат может существенно повысить эффективность лечения. Данные ранее проводившихся крупных исследований, изучавших влияние никорандила на исходы болезни [8, 9, 18, 19], дают право предположить, что добавление этого препарата к стандартной терапии улучшает отдаленные исходы заболевания.

Список участников исследования КВАЗАР

Оганов Р.Г. – научный руководитель, Беленков Ю.Н. – научный руководитель, Карпов Ю.А. – научный руководитель, Марцевич С.Ю. – научный координатор, Андреев Е.Ю., Воронина В.П., Глечян А.М., Дмитриева Н.А., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Мясников Р.П., Павлунина Т.О., Толпыгина С.Н., Сидоренко Б.А., Бугримова М.А., Иосава И.К., Прошлякова И.В., Червякова О.Г., Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В., Барт Б.Я., Михайлусова М.П., Рунихина Н.К., Глезер М.Г., Новикова М.В., Привалова Е.В., Данилогорская Б.А., Железных Е.А., Жукова А.В., Морозова Т.В., Вартанова О.А., Дурнецова О.С., Соболева Г.Н., Карпова И.Е. (Москва); Поздняков Ю.М., Белоносова С.В., Уринский А.М. (Московская область, г. Жуковский); Гинзбург М.Л. (Московская область, г. Люберцы); Нифонтов Е.М., Бутомо М.И., Бородин М.Э., Березина А.В., Черепашкина А.Д., Шихалиев Д.Р. (Санкт-Петербург); Дупляков Д.В., Соснова Ю.Г. (Самара).

Статья впервые опубликована в журнале «Кардиология». 2016. № 10. с. 30–34.

Литература

1. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Аничков Д.А., Белопицкая В.Г. и др. Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8(6). Прил. 4. С. 2–56 [Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Anichkov D.A., Belopetskaya V.G. et al. National recommendations on rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009. T. 8(6). Pril. 4. S. 2–56. (in Russian)].
2. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // Eur Heart J. 2013. Vol. 34(38). P. 2949–3003.
3. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure // N Engl J Med. 2014. Vol. 371(12). P. 1091–1099.
4. Belsey J., Savellieva I., Mugelli A., Camm A.J. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis // Eur J Prev Cardiol. 2015. Vol. 22(7). P. 837–848.
5. Kinoshita M., Sakai K. Pharmacology and Therapeutic Effects of Nicorandil. Cardio-vasc // Drugs and Therapy. 1990. Vol. 4. P. 1075–1088.
6. Zhu W.L., Shan Y.D., Guo J.X. et al. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China. Circ J. 2007. Vol. 71(6). P. 826–833.
7. Witchitz S., Darmon J.Y. Nicorandil safety in the long-term treatment of coronary heart disease // Cardiovasc Drugs Ther. 1995. Suppl 2. P. 237–243.
8. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 1269–1275.
9. IONA Study Group. Determinants of coronary events in patients with stable angina: results from the impact of nicorandil in angina study // Am Heart J. 2005. Vol. 150(4). P. 689.
10. Archbold A. Comparison between National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the diagnosis and management of stable angina: implications for clinical practice // Open Heart. 2016. Vol. 3(1). Published online 2016 Jun 10.
11. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2003. Vol. 41. P. 159–168.
12. Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П., Колтунов И.Е., Выгодина В.А. Преходящая ишемия миокарда у больных хронической ишемической болезнью сердца: сравнение различных признаков и методов выявления // Кардиология. 2000. Т. 40(11). С. 9–12 [Martsevich S.Yu., Zagrebelsky A.V., Kutishenko N.P., Koltunov I.E., Vygodin V.A. Transient Myocardial Ischemia in Patients with Chronic Ischemic Heart Disease: Comparison of Various Clinical Symptoms and Methods of Detection. Kardiologiya 2000. T. 40(11). S. 9–12 (in Russian)].
13. Guernonprez J.L., Blin P., Peterlongo F. A double-blind comparison of the long-term efficacy of a potassium channel opener and a calcium antagonist in stable angina pectoris // Eur Heart J. 1993. Vol. 14. Suppl B. P. 30–34.
14. Di Somma S., Liguori V., Pettito M. et al. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris // Cardiovasc Drugs Ther. 1993. Vol. 7. P. 119–123.
15. Ulvenstam G., Diderholm E., Frithz G. et al. Antianginal and antiischemic efficacy of nicorandil compared with nifedipine in patients with angina pectoris and coronary heart disease: a double-blind, randomized, multicenter study // J Cardiovasc Pharmacol. 1992. Vol. 20. Suppl.3. P. S67–S73.
16. Krumenacker M., Roland E. Clinical profile of nicorandil: an overview of its hemodynamic properties and therapeutic efficacy. J Cardiovasc Pharmacol. 1992. Vol. 20. Suppl 3. P. S93–102.
17. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Егоров В.А. и др. Сравнительное исследование эффективности и переносимости антиангинальных препаратов различных групп – нитроглицерина (изосорбида-5-мононитрата пролонгированного действия) и бета-блокатора с вазодилатирующим действием (небиволол) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7(5). P. 555–560 [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Egorov V.A. et al. A comparative study of efficacy and tolerability of antianginal drugs of different groups – nitroglycerin (isosorbide-5-mononitrate sustained release) and beta-blocker with vasodilating action (nebivolol) – in patients with stable angina // Rational Pharmacother Card. 2011. T. 7(5). S. 555–560 (in Russian)].
18. Kitakaze M., Asakura M., Kim J. et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomized trials // Lancet. 2007. Vol. 370(9597). P. 1483–1493.
19. Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan // Circ J. 2006. Vol. 70(10). P. 1256–1262.

Ацетилсалициловая кислота в терапии сердечно-сосудистых заболеваний: постигать новое, изучая старое. Концепция хронотерапии

К.М.Н. О.Н. Джигоева^{1,2}, К.М.Н. Л.Г. Оганезова¹

¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

²ГБУЗ «ГКБ № 24» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

История применения в лечебной практике ацетилсалициловой кислоты (АСК) берет свое начало с эпохи Галена и Гипократа, использовавших кору ивы и других салицилсодержащих растений для облегчения боли. Однократное применение низких доз АСК является рутинной практикой для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на многолетнюю историю использования АСК в кардиологической практике, данные последних исследований вызвали закономерный интерес к вопросу, есть ли более эффективные схемы лечения АСК и/или имеется ли зависимость эффективности терапии от времени приема препарата (концепция хронотерапии). Одной из наиболее эффективных лекарственных форм АСК является препарат Кардиомагнил (Takeda) – соединение АСК (эффективные и безопасные дозы – 75 и 150 мг) с невоспалительным антацидом – гидроксидом магния. Гидроксид магния, входящий в состав Кардиомагнила, обладает эффектом быстродействующего антацида, не оказывающего влияния на всасываемость АСК. Использование АСК до настоящего времени представляет собой актуальную проблему, и наши знания и практические рекомендации будут совершенствоваться по мере поступления данных новых исследований.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый риск, кардиология, хронотерапия, Кардиомагнил.

Для цитирования: Джигоева О.Н., Оганезова Л.Г. Ацетилсалициловая кислота в терапии сердечно-сосудистых заболеваний: постигать новое, изучая старое. Концепция хронотерапии // РМЖ. 2016. № 19. С. 1295–1300.

ABSTRACT

Acetylsalicylic acid in the treatment of cardiovascular diseases: blast from the past. Chronotherapy concept

Dzhigoeva O.N.^{1,2}, Oganezova L.G.¹

¹N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow

²City Outpatient Department No. 24, Moscow

The history of acetylsalicylic acid (ASA) and its medical use stretches back to the antiquity when Galen and Hippocrates used willow bark and other salicylate-rich plants to reduce pain. Single use of ASA in low doses is a standard secondary prevention of cardiovascular diseases. Despite long-term use of ASA in cardiology, recent findings have aroused logical interest in more efficient treatment regimens with ASA and/or relationship between treatment efficacy and timing ASA (the concept of chronotherapy). Cardiomagnyl (Takeda), ASA (effective and safe doses are 75 mg and 150 mg) in combination with non-absorbed antacid (magnesium hydroxide), is one of the most effective ASA formulations. Magnesium hydroxide acts as a rapid-action antacid which does not affect ASA absorption. Medical use of ASA is still an important issue. Novel findings from the studies will improve our knowledges and practice recommendations.

Key words: acetylsalicylic acid, cardiovascular diseases, cardiovascular risk, cardiology, chronotherapy, Cardiomagnyl.

For citation: Dzhigoeva O.N., Oganezova L.G. Acetylsalicylic acid in the treatment of cardiovascular diseases: blast from the past. Chronotherapy concept // RMJ. 2016. № 19. P. 1295–1300.

История применения в лечебной практике ацетилсалициловой кислоты (АСК) берет свое начало с эпохи Галена и Гипократа, использовавших кору ивы и других салицилсодержащих растений для облегчения боли. Гален был первым врачом, описавшим жаропонижающий и противовоспалительный эффект этих средств. Конечно, первые наблюдения были сделаны задолго до появления современной доказательной медицины и древние врачи не имели понимания механизма, с помощью которого кора ивы облегчала боль, однако применение салицилатов началось именно с того времени. В 1826 г. Анри Леру удалось выделить из коры ивы с помощью химических реакций вещество, которое позднее будет называться салицином. В 1838 г. Рафаэль Пири в Сорбонне синтезировал салициловую кислоту из салицина. В 1853 г. Фредерик Герхардт

Чарльз впервые в истории создал соединение ацетилсалициловую кислоту, однако не описал свой опыт в научной периодике. Врачи Dundee и MacLagan в 1876 г. в журнале The Lancet впервые описали применение нового вещества для лечения пациентов, страдающих ревматизмом. И на протяжении полутора веков ацетилсалициловая кислота остается предметом пристального изучения. В настоящее время существует множество лекарственных форм этого препарата.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются основной проблемой клинической медицины и общественного здравоохранения во всем мире, оставаясь причиной 17,5 млн смертей ежегодно [1]. АСК – один из наиболее распространенных, эффективных и недорогих антитромбоцитарных препаратов, используемых для профилактики кардиоваскулярных осложнений.

В соответствии с руководящими принципами Национального и Европейского кардиологических обществ [2, 3] пациентам с установленным диагнозом ССЗ рекомендуется ежедневное пожизненное использование низких доз АСК, которая эффективно снижает ежегодный риск серьезных кардиоваскулярных осложнений (инфаркта миокарда (ИМ), инсульта) и сосудистой смерти. Для вторичной профилактики ССЗ польза от ежедневного приема низких доз АСК значительно превышает вероятные риски [4].

Обширные данные сотен клинических испытаний показали, что ежедневный прием низких доз АСК снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сосудистой смерти у пациентов, которые пережили ИМ или инсульт или которые имеют высокий риск развития сосудистых заболеваний по шкале риска Framingham. Снижение абсолютного риска при применении АСК в течение 2-х лет составляет 36 ± 5 на 1000 человек, перенесших ИМ, и 36 ± 6 на 1000 человек, которые перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку. В течение многих лет шли исследования для определения оптимальной дозы АСК, необходимой для получения положительного клинического эффекта. Практически полное ингибирование фермента ЦОГ-1 достигается при дозах ниже 162 мг, и в целом исследования показали, что высокие дозы АСК увеличивают риск осложнений в виде кровотечений, не обеспечивая уменьшения сосудистых событий. С учетом этой информации основные рекомендации Американского колледжа кардиологии/Американской ассоциации сердца (АСС/АНА), а также руководящие принципы Национального общества кардиологов (доказательная база — уровень А, класс I) признают рациональными для ежедневного приема АСК дозы от 75 до 162 мг у мужчин и женщин с доказанной ишемической болезнью сердца или верифицированным атеросклеротическим поражением сосудистого русла [5–7]. Тем не менее данные о текущем использовании низких доз АСК для вторичной профилактики ССЗ представлены недостаточно широко. Большинство опубликованных исследований сосредоточены на применении антиагрегантов в клиническом стационаре и связаны с рекомендациями приема АСК при выписке из стационара. Используя данные National Health Interview (NHIS) 2012 г., мы представляем современный взгляд на применение АСК в низких дозах для вторичной профилактики взрослых пациентов с ишемическим поражением сердечно-сосудистой системы.

На основании текущих рекомендаций ежедневное использование низких доз АСК показано пациентам с ССЗ с целью вторичной профилактики осложнений течения стабильной ишемической болезни (сердца, мозга) [5].

Перенесенный инсульт также рассматривается как показание к вторичной профилактике препаратами АСК. Однако геморрагический инсульт является абсолютным противопоказанием для антиагрегантной терапии, поэтому корректно в качестве показания к применению АСК указывать именно ишемическую болезнь, а не инсульт в анамнезе.

Преимущество низких доз АСК в снижении вероятности будущих коронарных и каротидных событий у пациентов, ранее перенесших острый ИМ или инсульт, было обнаружено в нескольких исследованиях. Предыдущие мета-анализы рандомизированных контролируемых исследований среди пациентов с повторным ИМ ($n=19,791$), острым ИМ ($n=18,773$) и ишемическим инсультом ($n=11,707$),

рассматривая эффективность АСК для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, обнаружили, что АСК снижает риск развития фатального события на 25, 29 и 24% соответственно [8].

Совсем недавно в метаанализе, опубликованном на основании рандомизированных контролируемых исследований, было установлено, что применение АСК для вторичной профилактики снижает нестабильное течение ишемической болезни сердца и риск инсульта на 20 и 19% соответственно [9]. Современные Национальные рекомендации Российского кардиологического общества, рекомендации ESC и АСС/АНА включают АСК во вторичную профилактику атеросклеротических сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти [5–7].

Распространенность общего применения АСК в низких дозах для вторичной профилактики у взрослых с сочетанием ишемической болезни сердца и ишемического инсульта составила 70%, чуть больше процент пациентов исключительно с ишемической болезнью сердца — 73%. Исследования показали разную приверженность пациентов терапии АСК для вторичной профилактики, в зависимости от категории лечебно-профилактического учреждения, в котором был назначен препарат. В недавнем отчете Международного амбулаторного реестра (REACH) было показано, что около 70% пациентов с установленным диагнозом атеротромботического заболевания принимают АСК [10]. В стационарах процент назначения АСК для вторичной профилактики существенно выше: в 2006 г. он составлял 94%, в 2012 г. — 98% [11].

Исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что в стационарах назначение низких доз АСК с целью вторичной профилактики является более значимым для пациентов и, способствуя повышению комплаентности, обеспечивает удовлетворительный клинический эффект. Основанное назначение АСК в амбулаторных условиях уступает в эффективности стационарным назначениям более чем на 20%. Причинами этому могут быть как объективные, так и субъективные обстоятельства. Существует необходимость образовательной работы со специалистами амбулаторного звена, проведения «школ пациентов» по использованию низких доз АСК для вторичной профилактики ССЗ.

Известно, что терапия АСК не имеет одинаковой эффективности у всех пациентов. В частности, повторные сердечно-сосудистые катастрофы в иных случаях возникают несмотря на постоянный прием АСК. Низкая эффективность терапии может объясняться низкой комплаентностью пациентов [12, 13]. Переменная реакция на АСК также может зависеть от возраста пациента, сопутствующих заболеваний и сопутствующих медикаментозных препаратов, влияющих на фармакокинетику [14, 15]. Последние исследования показали, что ускоренное восстановление функции тромбоцитов после ингибирования АСК может быть дополнительным фактором, изменяющим ответ тромбоцитов на патогенетическую терапию у пациентов, использующих АСК как для первичной, так и для вторичной профилактики [16–21]. Поэтому так важно объяснять пациентам нежелательность самостоятельного отказа от назначенной терапии АСК во избежание опасных последствий.

Было высказано предположение, что изменение стандартного режима дозирования или сроков приема АСК может иметь более значимый клинический эффект у неко-

торых групп пациентов. Chronotherapy (хронотерапия) является новой концепцией в области антиагрегантной терапии, при которой введение лекарственного средства должно соответствовать циркадному ритму болезни с целью улучшения терапевтического результата и минимизации побочных эффектов лечения [22]. Известная рекомендуемая схема применения АСК включает однократный прием 75–150 мг препарата в день. В многочисленных исследованиях было показано, что частота тромбозомболических событий достигает пика в течение ночи [23]. Поэтому эмпирически определилась и утвердилась рекомендация принимать препарат для антиагрегантной терапии вечером [20, 24, 25]. Однако в последнее время большой интерес вызывает сегментированный режим дозирования АСК, особенно актуальный для коморбидных пациентов с тяжелой сопутствующей патологией: сахарным диабетом, стойкой гипертензией.

Очень интересными представляются данные о профилактике колоректального рака при приеме АСК. На Европейском конгрессе по раку (ЕСС) 2015 г. в Австрии было объявлено, что АСК удваивает выживаемость пациентов с опухолями пищеварительного тракта. На основании исследования The Norwegian Prescription Database, в котором участвовало более 23 000 пациентов, было показано, что длительный прием низких доз АСК достоверно снижал частоту данного заболевания. В этой группе пациентов хронотерапия является значимой проблемой, поскольку онкологические заболевания нижних отделов ЖКТ часто ассоциированы с кровотечениями, что ограничивает возможность использования АСК. Поэтому возможные модификации режима дозирования (однократно через день либо 2 раза ежедневно) являются дальнейшим предметом изучения плейотропных эффектов антиагрегантной терапии. Несмотря на существование целого ряда систематических обзоров, сосредоточенных на эффективности ежедневного приема низких доз АСК для первичной и вторичной профилактики ССЗ [4], в настоящее время отсутствуют систематические обзоры, в которых были бы представлены данные о дозировании, частоте и времени приема АСК.

Алгоритм приема Кардиомагнила у пациентов различных групп

Если требуется быстрое и полное ингибирование тромбоцитов (например, при ангинозном приступе), первая доза АСК должна составлять не менее 150 мг [26]. В данном случае препарат целесообразнее разжевать, чтобы достичь быстрого эффекта. Для плановой длительной профилактики ССЗ доза АСК, согласно рекомендациям, имеющимся в настоящее время, составляет от 75 до 150 мг 1 раз в день [26]. Некоторые руководства рекомендуют для долгосрочной профилактики исключительно низкие дозы АСК (75 мг), основанные на результатах клинических исследований, показавших, что более высокие дозы чаще провоцируют кровотечения из верхних и нижних отделов ЖКТ, но не обеспечивают при этом достоверно большую дополнительную защиту от ИМ и инсульта [27].

Если у пациента диагностирована ишемическая болезнь сердца (т. е. наблюдается типичная клиника стенокардии или имеются в анамнезе острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, ангиопластика, стентирование артерий), то прием АСК снижает риск значимых сердечно-сосудистых событий (ИМ,

инсульт, сердечно-сосудистая смерть) примерно на 25% (на 36 событий на 1000 пациентов, получавших лечение в течение 2-х лет). Рекомендации Американской ассоциации сердца показывают прием АСК в дозе от 75 до 162 мг 1 раз в сутки для пациентов с сердечно-сосудистым событием в анамнезе [27].

Больным, которым выполнена ангиопластика и стентирование, как правило, назначают двойную или тройную антиагрегантную и/или антикоагулянтную терапию на срок, зависящий от анамнеза, коморбидной патологии и типа установленного стента.

Если пациенту поставлен диагноз *церебрального сосудистого заболевания* (инсульт или транзиторная ишемическая атака), то прием АСК снижает риск повторных сердечно-сосудистых событий примерно на 22% (на 35 событий на 1000 пациентов, получавших лечение в течение 2-х лет) [28]. Американская ассоциация сердца и Американская ассоциация инсульта рекомендуют прием АСК в дозе от 75 мг 1 раз в день для пациентов с инсультом в анамнезе [29]. Не все пациенты, перенесшие инсульт, должны принимать АСК: в случае нарушений ритма сердца по типу фибрилляции и трепетания предсердий применение антикоагулянтов варфарина, дабигатрана, ривароксабана и апиксабана является более эффективным, чем применение АСК. Профилактика инсульта у таких пациентов препаратами АСК, согласно рекомендациям 2016 г., не показана. АСК, как уже упоминалось ранее, не показана и пациентам с геморрагическим типом инсульта.

Если пациенту выполнена операция коронарного шунтирования, Американская ассоциация сердца рекомендует АСК в дозе от 75 до 150 мг 1 раз в день для пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования артерии [30].

Исследование вопросов профилактики эмболии сосудов легких у пациентов, перенесших операцию по поводу перелома костей тазобедренного сустава, показало, что АСК в дозе 150 мг 1 раз в день снижает риск развития тромбоза глубоких вен или легких (легочная эмболия) примерно на 30% (на 9 событий на 1000 пациентов, получавших лечение в течение 35 дней) [31].

Если у пациента диагностировано заболевание периферических артерий, несмотря на повышенный риск ИМ и инсульта, преимущество применения АСК не показано. Тем не менее большинство руководств рекомендуют АСК для пациентов с заболеванием периферических артерий. Доза препарата по рекомендации Американской ассоциации сердца для пациентов с заболеванием периферических артерий составляет от 150 мг 1 раз в день [32].

Если у пациента есть сахарный диабет, но никогда не было ИМ или инсульта, риск развития сердечно-сосудистых катастроф сопоставим с риском повторного ИМ у больных без сахарного диабета, которые уже имели сосудистую катастрофу в анамнезе. Первичные испытания средств профилактики не показали преимущества АСК у больных с сахарным диабетом, но большинство руководств пациентам с сахарным диабетом рекомендуют прием АСК в дозе 75 мг/сут [33].

Должен ли пациент прекратить прием АСК перед внесердечной операцией? Согласно современным рекомендациям, монотерапия АСК в дозе 75 мг/сут является безопасной и польза от продолжения приема препарата в этой дозе у пациентов, перенесших ранее ИМ или инсульт, преобладает над риском жизнеугрожающих кровотечений.

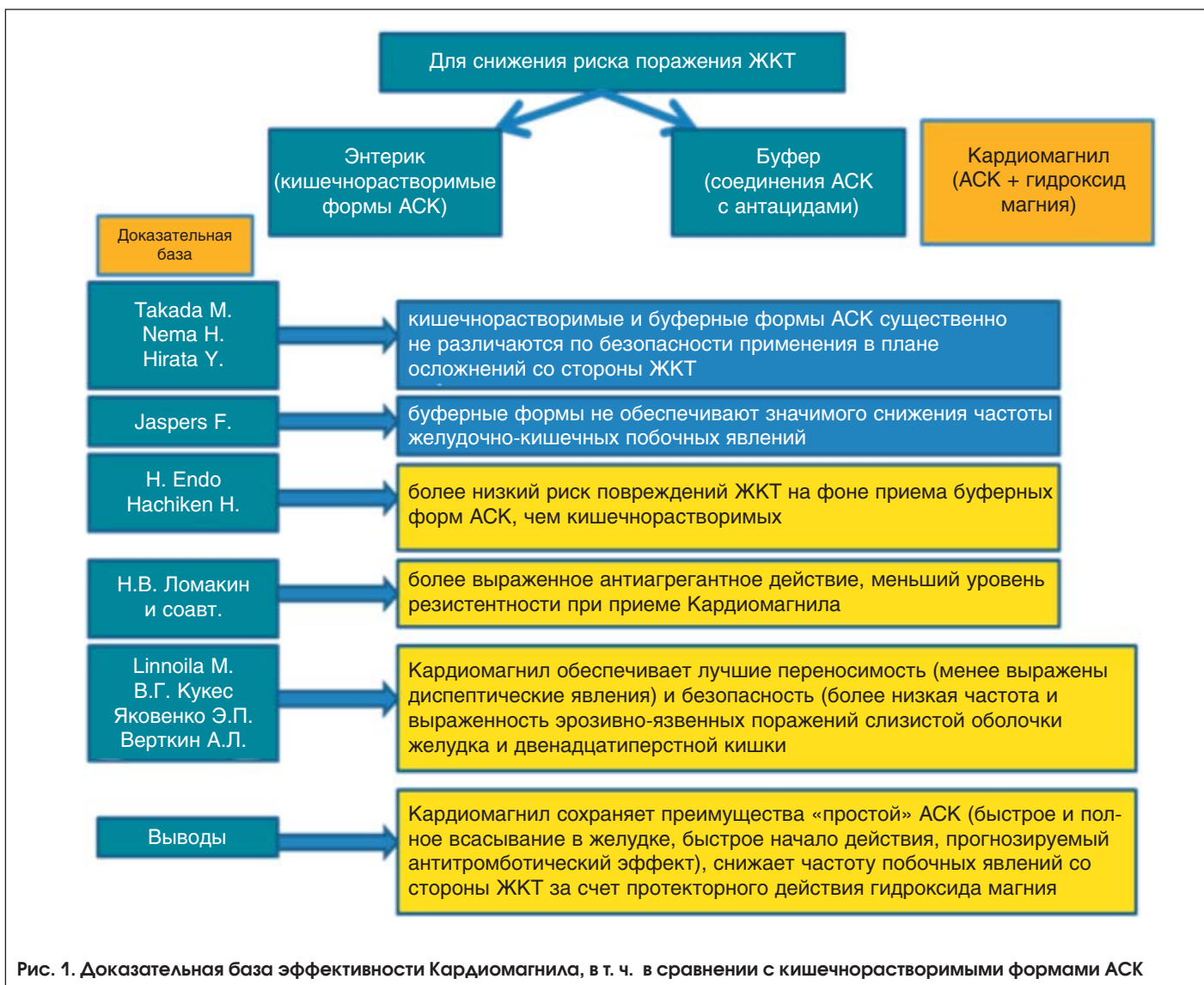
Побочные эффекты АСК и соединения АСК с антацидами

Несмотря на многочисленные положительные эффекты АСК, нередко ее использование в клинической практике ограничено ввиду побочных эффектов. Помимо риска кровотечения, а также наличия язвенного поражения ЖКТ, причиной ограниченного назначения АСК являются субъ-ективные побочные эффекты со стороны ЖКТ за счет местного раздражения слизистой оболочки желудка.

АСК может спровоцировать желудочно-кишечные кровотечения (примерно 1 случай на 1000 пациентов, получавших лечение в течение 1 года). Риск обострения язвенной болезни, осложненной кровотечением, может быть уменьшен за счет использования ингибитора протонной помпы (например, омепразола) в сочетании с препаратом АСК. У 1–2% пациентов наблюдается аллергия на АСК, что может привести к астме или, реже, к жизнеугрожающему состоянию (анафилаксии). Пациенты с отягощенным аллергоанамнезом по АСК могут пройти процедуру десенсибилизации. После прохождения десенсибилизации пациенты не должны пропускать прием очередной дозы препарата во избежание рецидива аллергического статуса.

Комплаентность при лечении АСК у пациентов с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы и

ЖКТ представляет актуальную задачу, трудную для практического решения. На сегодняшний день особые лекарственные формы АСК, эффективно защищающие ЖКТ, представляют собой реальный доступный медикаментозный вариант применения этого препарата у мултиморбидных пациентов, для которых соотношение риска и пользы особенно актуально. Одним из наиболее эффективных препаратов является препарат Кардиомагнил – соединение ацетилсалициловой кислоты (в наиболее эффективных и безопасных дозах – 75 и 150 мг) с невсасывающимся антацидом – гидроксидом магния. Эффект блокировки тромбогенеза проявляется в течение нескольких минут после приема препарата. Кардиомагнил уменьшает тяжесть острого коронарного синдрома и инсульта и предотвращает повторные кардиоваскулярные катастрофы. Невсасывающиеся антациды – наиболее часто используемые препараты при лечении язвенного поражения ЖКТ. Действие препарата связано с адсорбцией соляной кислоты, снижением протеолитической активности желудочного сока, что препятствует повреждающему действию на слизистую оболочку желудка и кишечника. Гидроксид магния, входящий в состав Кардиомагнила, обладает эффектом быстрого действия антацида, не оказывающего влияния на всасываемость АСК.



КАРДИОМАГНИЛ

Дарим Вам время



- ✓ Ежедневный приём препарата Кардиомагнил поддерживает здоровье сердца и сосудов
- ✓ Кардиомагнил – надёжная защита от инфаркта и тромбоза
- ✓ Подходит для длительного приёма благодаря хорошей переносимости*



ООО "Такеда Фармасьютикалс" г. Москва, ул. Усачёва, дом 2, стр. 1, бизнес-центр "Фьюжн Парк"
Тел.: +7(495) 933-55-11 Факс: +7(495) 502-16-25. Рег. уд. № П N013875/01 от 25.12.2007 (дата переоформления 07.10.2016)

Сокращённая информация по применению

Торговое название: Кардиомагнил. МНН или группировочное название: комбинированный препарат. Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной 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 тромбозов после хирургических вмешательств на сосудах. Нестабильная стенокардия.
Противопоказания: Повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП; кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечению; бронхиальная астма, индуцированная приёмом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; желудочно-кишечное кровотечение; тяжёлая почечная недостаточность; беременность; период лактации; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный приём с метотрексатом; детский возраст до 18 лет.
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 печёночной недостаточности, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, полипоза носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности.
Имеются противопоказания. Необходимо ознакомиться с инструкцией по применению или получить консультацию специалиста.

* Такада М. с соавт. Международный журнал клинической фармакологии и терапии. 2014; 52(3): 181–191.

Дата выхода материала: декабрь 2016 г. Реклама.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Таким образом, препарат Кардиомагнил сочетает способность обеспечивать максимальный эффект АСК и подавлять ее неблагоприятные побочные действия посредством гидроксида магния. Соединение АСК с гидроксидом магния (Кардиомагнил) позволяет существенно снизить частоту синдрома желудочной и кишечной диспепсии и стимулировать приверженность пациентов лечению.

Подтверждением этого служат неоднократно проведенные исследования Кардиомагнила, показавшие его эффективность и преимущество перед кишечнорастворимыми формами АСК (рис. 1).

Заключение

Таким образом, можно сделать следующие выводы.

- Прием АСК в дозах 75 и 150 мг/сут показан всем пациентам для вторичной профилактики ССЗ.
- Относительно пациентов, у которых невозможно применение стандартного режима дозирования АСК, изучается аспект хронотерапии: вариативность низких доз в течение дня или прием препарата с определенными интервалами.
- АСК оказывает не только кардиальные, но и внесердечные долгосрочные положительные эффекты, поэтому концепция хронотерапии открывает новые перспективы в применении этого, казалось бы, детально изученного препарата.
- На данный момент существует много лекарственных форм АСК. Кардиомагнил представляет собой соединение АСК с гидроксидом магния. Данная комбинация позволяет существенно снизить частоту синдрома желудочной и кишечной диспепсии и повысить комплаентность пациентов.

Литература

1. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet № 317. World Health Organisation. 2015. Accessed 12 March 2015.
2. British Cardiac S., British Hypertension S., Diabetes U.K., Heart U.K., Primary Care Cardiovascular S., Stroke A. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice // Heart. 2005. Vol. 91(Suppl 5). P. 1–52.
3. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Atherosclerosis. 2012. Vol. 223(1). P. 1–68. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.007.
4. Weisman S.M., Graham D.Y. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the second dary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events // Arch Intern Med. 2002. Vol. 162(19). P. 2197–2202. doi: 10.1001/archinte.162.19.2197.
5. Smith S.C., Jr, Benjamin E.J., Bonow R.O. et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation // Circulation. 2011. Vol. 124. P. 2458–2473.
6. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2014. Vol. 45. P. 2160–2236.
7. Eikelboom J.W., Hirsh J., Spencer F.A. et al. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. Vol. 141. P. e89S–119S.
8. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration // BMJ. 1994. Vol. 308. P. 81–106.

9. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials // Lancet. 2009. Vol. 373. P. 1849–1860.
10. Cannon C.P., Rhee K.E., Califf R.M. et al. REACH Registry Investigators Current use of aspirin and antithrombotic agents in the United States among outpatients with atherosclerotic disease (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry) // Am J Cardiol. 2010. Vol. 105. P. 445–452.
11. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Heart disease and stroke statistics 2014 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2014. Vol. 129. P. e28–e292.
12. Cuisset T., Frere C., Quilici J. et al. Aspirin noncompliance is the major cause of «aspirin resistance» in patients undergoing coronary stenting // Am Heart J. 2009. Vol. 157(5). P. 889–893. doi: 10.1016/j.ahj.2009.02.013.
13. Dawson J., Quinn T., Rafferty M. et al. Aspirin resistance and compliance with therapy // Cardiovasc Ther. 2011. Vol. 29(5). P. 301–317. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00188.x.
14. Rocca B., Dragani A., Pagliaccia F. Identifying determinants of variability to tailor aspirin therapy // Expert Rev Cardiovasc Ther. 2013. Vol. 11(3). P. 365–379. doi: 10.1586/erc.12.144.
15. Lordkipanidze M. Advances in monitoring of aspirin therapy // Platelets. 2012. Vol. 23(7). P. 526–536. doi: 10.3109/09537104.2012.711865.
16. Lordkipanidze M., Harrison P. Aspirin twice a day keeps new COX-1 at bay // J Thromb Haemost. 2012. Vol. 10(7). P. 1217–1219. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04764.x.
17. Henry P., Vermillet A., Boval B. et al. 24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease // Thromb Haemost. 2011. Vol. 105(2). P. 336–344. doi: 10.1160/TH10-02-0082.
18. Lordkipanidze M., Pharand C., Schampaert E. et al. Heterogeneity in platelet cyclooxygenase inhibition by aspirin in coronary artery disease // Int J Cardiol. 2011. Vol. 150(1). P. 39–44. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.02.025.
19. Perneby C., Wallen N.H., Rooney C. et al. Dose- and time-dependent antiplatelet effects of aspirin // Thromb Haemost. 2006. Vol. 95(4). P. 652–658.
20. Rocca B., Santilli F., Pitocco D. et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes // J Thromb Haemost. 2012. Vol. 10(7). P. 1220–1230. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04723.x.
21. Wurtz M., Hvas A.M., Jensen L.O. et al. 24-hour antiplatelet effect of aspirin in patients with previous definite stent thrombosis // Int J Cardiol. 2014. Vol. 175(2). P. 274–279. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.05.013.
22. Kaur G., Phillips C., Wong K., Saini B. Timing is important in medication administration: a timely review of chronotherapy research // Int J Clin Pharm. 2013. Vol. 35(3). P. 344–358. doi: 10.1007/s11096-013-9749-0.
23. Portaluppi F., Tiseo R., Smolensky M.H. et al. Circadian rhythms and cardiovascular health // Sleep Med Rev. 2012. Vol. 16(2). P. 151–166. doi: 10.1016/j.smrv.2011.04.003.
24. Awtry E.H., Loscalzo J. Aspirin Circulation. 2000. Vol. 101(10). P. 1206–1218. doi: 10.1161/01.CIR.101.10.1206.
25. Kriszbacher I., Ajtay Z., Koppan M., Bodis J. Can the time of taking aspirin influence the frequency of cardiovascular events? // Am J Cardiol. 2005. Vol. 96(4). P. 608–610. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.03.068.
26. CURRENTOASIS7. Investigators, Mehta S.R., Bassand J.P., Chrolavicius S., Diaz R., Eikelboom J.W. Fox Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes // N Engl J Med. 2010. Vol. 363. P. 930–942.
27. Wright R.S., Anderson J.L., Adams C.D., Bridges C.R., Casey D.E. Jr. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non–ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. 2011. Vol. 123. P. 2022–2060.
28. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. 2002. Vol. 324. P. 71–86.
29. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J., American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2011. Vol. 42. P. 227–276.
30. Smith S.C. Jr., Allen J., Blair S.N. AHA/ACC, National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute // Circulation. 2006. Vol. 113. P. 2363–2372.
31. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial // Lancet. 2000. Vol. 355. P. 1295–1302.
32. Rooke T.W., Hirsch A.T., Misra S. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. 2011. Vol. 124. P. 2020–2045.
33. Pignone M., Alberts M.J., Colwell J.A., Cushman M. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation // Circulation. 2010. Vol. 121. P. 2694–2701.

Оригиналы и генерики: есть ли проблема?

Д.м.н. Н.Ю. Григорьева

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Результаты проведенных в последние годы, пусть и немногочисленных, исследований показывают, что далеко не всегда генерик соответствует оригинальному препарату и ставить знак равенства между оригиналом и генериком нельзя.

Цель: провести сравнительное исследование терапевтической эквивалентности оригинального бисопролола (Конкор, «Мерк», Германия) и его генериков (Бипрол, ЗАО «Макиз-фарма», Россия; Биол, «Сандоз», Словения; Нипертен, «KRKA», Словения) у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы: в исследование включено 122 пациента: 1-я группа – 36 больных, которым назначен оригинальный бисопролол Конкор; 2-я группа – 36 больных, назначен генерик Бипрол; 3-я группа – 30 больных, назначен генерик Биол; 4-я группа – 20 больных, назначен генерик Нипертен. В динамике проведены проба с эндотелий-зависимой вазодилатацией, суточное ЭКГ-мониторирование, исследование функции внешнего дыхания, а также изучены показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Результаты: через 12 нед. лечения во всех группах достигнут сопоставимый гипотензивный и антиишемический эффект, однако достоверные данные об улучшении эндотелиальной функции и ПОЛ получены только у больных 1-й группы.

Обсуждение: основным эффектом бета-адреноблокаторов является блокада действия катехоламинов на адренергические рецепторы. Гипер-активация симпатно-адреналовой системы через развитие оксидативного стресса и дисфункции эндотелия определяет скорость развития всех событий сердечно-сосудистого континуума. По нашим данным, у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей ХОБЛ только оригинальный бисопролол способен снизить уровень окислительного стресса, что позволяет предположить его влияние на молекулярно-клеточном уровне, в отличие от генерических лекарственных препаратов.

Заключение: сравнительное исследование терапевтической эквивалентности оригинального бисопролола и его генериков у больных стабильной стенокардией в сочетании с ХОБЛ, несмотря на полученные сопоставимые основные гемодинамические показатели, выявило большую клиническую эффективность оригинального лекарственного средства, ввиду его положительного влияния на патогенетические механизмы прогрессирования заболеваний.

Ключевые слова: оригинал, генерик, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность, стабильная стенокардия, хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция эндотелия, перекисное окисление липидов, бисопролол, Конкор.

Для цитирования: Григорьева Н.Ю. Оригиналы и генерики: есть ли проблема? // РМЖ. 2016. № 19. С. 1301–1307.

ABSTRACT

Brand-name products and generics: an issue?

Grigor'eva N.Yu.

Nizhny Novgorod State Medical Academy

The results of recent (though few) studies demonstrate that generics are not similar or equal to the brand-name drugs.

Aim. To compare therapeutic equivalence of brand name bisoprolol/Concor (Merck, Germany) and generics, i.e., Biprol (Makiz-Pharma, Russia), Biol (Sandoz, Slovenia), and Niperten (KRKA, Slovenia) in patients with stable angina and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Patients and methods. The study included 122 patients. Group I (n = 36) received brand name bisoprolol/Concor, group II (n = 36) received generic Biprol, group III (n = 30) received generic Biol, group IV (n = 20) received generic Niperten. Endothelium-dependent vasodilatation test, daily ECG monitoring, and external respiration test were performed; lipid peroxidation was assessed as well.

Results. All groups demonstrated similar hypotensive and anti-ischemic effects after 12 weeks of the treatment. However, significant improvement of endothelial function and lipid peroxidation was observed in group I only.

Discussion. The inhibition of catecholamine effects on adrenergic receptors is the major effect of beta-blockers. Hyper-activation of sympathetic adrenal system through the oxidative stress and endothelial dysfunction determines the rate of the development of cardiovascular events. Our data suggest that brand-name bisoprolol reduces oxidative stress in patients with coronary heart disease and COPD. Unlike generics, brand-name product seems to act on molecular and cellular levels.

Conclusions. Despite similar hemodynamic parameters, brand-name bisoprolol demonstrates significant clinical efficacy as compared with generics due to the positive effect on disease progression mechanisms.

Key words: brand-name product, generic, bioequivalence, therapeutic equivalence, stable angina, chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, lipid peroxidation, bisoprolol, Concor.

For citation: Grigor'eva N.Yu. Brand-name products and generics: an issue? // RMJ. 2016. № 19. P. 1301–1307.

С 1 июля 2013 г. на территории России вступил в силу приказ МЗ РФ от 20.12.2012 № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». В соответствии с этим приказом при выписке лекарственного средства врач обязан указывать международное непатентованное наименование лекарственного препарата (МНН), т. е. название действующего вещества. Такое правило принято во многих развитых странах мира. Вместе с тем и в России, и в других государствах наряду с оригинальным лекарством существует огромное количество генерических лекарственных средств. Получается, что врач не имеет права рекомендовать больному конкретный препарат. Тогда кто сделает выбор? Сам пациент? Или фармацевт? А обладают ли они для этого достаточными знаниями? Данные проекта по изучению конечных потребителей лекарственных средств HealthIndex свидетельствуют, что 63% опрошенных вообще не знают, что такое генерики, а 13% уверены, что они ничем не отличаются от оригинальных лекарственных средств. Результаты проведенных в последние годы, пусть и немногочисленных, исследований показывают, что далеко не всегда генерик соответствует оригинальному препарату и ставить знак равенства между оригиналом и генериком нельзя.

Многие врачи под понятием «генерик» чаще всего подразумевают взаимозаменяемый с оригиналом препарат другого производителя. Однако в определениях международных организаций взаимозаменяемость не является неотъемлемым свойством воспроизведенного препарата. В настоящее время нет оснований полагать, что оригинальные и генерические лекарственные препараты, произведенные различными фирмами, будут обладать одинаковой клинической эффективностью. В последние годы даже появился термин «и мы такие же» (*me too drugs*), отражающий вольную интерпретацию данных доказательной медицины и ничем не обоснованное перенесение свойств (хорошо доказанных) одного препарата на другой препарат той же группы, который мог вообще не пройти исследования.

Оригинальные лекарства – препараты, эффективность и безопасность которых тщательно изучены в контролируемых клинических испытаниях, проведенных в строгом соответствии с существующими стандартами [1].

Воспроизведенная копия (препарат-генерик) – лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным продуктом аналогичного состава, выпускаемый иным, нежели разработчик оригинального, производителем без лицензии разработчика. Препарат-генерик должен пройти три ступени испытаний на фармацевтическую, фармакокинетическую и терапевтическую эквивалентность [1].

Под терапевтической эквивалентностью лекарственных препаратов понимаются одинаковые свойства лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, одинаковые показатели безопасности и эффективности, одинаковые клинические эффекты лекарственных препаратов, установленные в ходе клинического исследования [1]. На сегодняшний день в РФ существуют определенные противоречия между требованиями, предъявляемыми к генерикам медицинскими работниками, и требованиями регуляторных органов, регистрирующих лекарственные сред-

ства. Назначая генерик, врач а priori рассчитывает на его терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату, эффективность и безопасность которого были доказаны в ходе доклинических и клинических предрегистрационных исследований, а также в пострегистрационных исследованиях и постмаркетинговом мониторинге безопасности [2–4]. Однако проведение рандомизированных сравнительных исследований многочисленных генериков, находящихся на фармацевтическом рынке России, практически невозможно в связи с отсутствием финансовых средств на эти цели у государства, неэтичностью спонсирования таких исследований производителями оригинальных препаратов и незаинтересованностью в их проведении большинства производителей генериков [2]. Более того, результаты таких исследований могут иметь значение лишь для отдельных партий или серий препаратов, т. к. производители генериков часто меняют поставщиков субстанций активных веществ.

Таким образом, основным источником данных об эффективности, безопасности и переносимости генериков в РФ могут быть фармакоэпидемиологические исследования, основанные, в частности, на анализе баз данных, содержащих спонтанные научно-обоснованные сообщения медицинских работников и производителей лекарственных средств о нежелательных явлениях и о случаях терапевтической неэффективности генерических лекарственных препаратов [4]. Выявление сигналов о проблемах с определенными генериками позволит проводить целенаправленное исследование, выявлять факторы риска и принимать решения регуляторных органов, направленные на минимизацию рисков. Эти базы данных могут быть также источником выявления сигналов о недоброкачественности или фальсификации лекарственных средств. При наличии в базах большого количества спонтанных сообщений они могут стать основой для проведения фармакоэкономического анализа.

Цель исследования: сравнить терапевтическую эквивалентность оригинального биспролола (Конкор, «Мерк», Германия) и его генериков (Бипрол, ЗАО «Макиз-фарма», Россия; Биол, «Сандоз», Словения; Нипертен, «KRKA», Словения), представленных на отечественном фармацевтическом рынке, у больных стабильной стенокардией напряжения в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Исследование оценено как первичное, проспективное; тип дизайна – «сравнение результатов у одного и того же пациента» и «сравнение результатов в параллельных группах» [5].

Материал и методы

Диагноз стабильной стенокардии устанавливался на основании общепринятых критериев [6]. Использована классификация ишемической болезни сердца (ИБС), принятая ВОЗ (1979), с поправками ВКНЦ АМН СССР (1984). Сердечная недостаточность оценена по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1964). Диагноз ХОБЛ определялся в соответствии с признаками, изложенными в международной программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (GOLD, 2014) [7]. Степень дыхательной недостаточности определялась по выраженности одышки, для количественной оценки которой использовали шкалу Британского медицинского исследовательского совета (MRS, 1999).

Критериями включения в исследование были: стабильная стенокардия не выше III функционального класса (ФК), сопутствующая ХОБЛ с дыхательной недостаточностью не выше II степени вне обострения. В исследование не включались пациенты с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, перенесенным в течение последних 5 мес., сахарным диабетом, сердечной недостаточностью выше III ФК, дыхательной недостаточностью выше II степени, ХОБЛ в стадии обострения, а также с острыми воспалительными и онкологическими заболеваниями.

Обследовано 122 больных стабильной стенокардией с сопутствующей ХОБЛ в возрасте от 42 до 69 лет (в среднем $56,8 \pm 8,1$ года), в т. ч. 45 (37%) женщин, 77 (63%) мужчин. Стабильная стенокардия II ФК была у 50 (41%), III ФК – у 72 (59%). Инфаркт миокарда перенесли 55 (45%) пациентов. Длительность ИБС составила в среднем $5,3 \pm 2,4$ года (от 3 до 10 лет), ХОБЛ – $8,9 \pm 5,4$ года (от 3 до 15 лет). Такой фактор риска, как курение, присутствовал у 92 (75%) больных, причем индекс курильщика в среднем у них составил 10 пачко-лет, что является достоверным признаком развития ХОБЛ. Остальные 25% пациентов курение, а также вдыхание поллютантов как профессиональной вредности отрицали, таким образом, определить наиболее вероятный фактор риска развития ХОБЛ у них не удалось.

Больным проведены полное клинико-инструментальное обследование, в т. ч. офисное измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) утром в покое через 2 часа после приема бета-адреноблокатора (БАБ), суточное ЭКГ-мониторирование («Brendwood 8800», Россия), исследование функции внешнего дыхания (ФВД) («Spirosift 3000», Япония), а также изучение функции эндотелия и перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали путем проведения пробы с реактивной гиперемией, возникающей в плечевой артерии после ее кратковременного пережатия, по методике D.S. Celermajer et al. [8]. Основной характеристикой была степень (в процентах) увеличения диаметра плечевой артерии по сравнению с исходным. Визуализацию плечевой артерии осуществляли с помощью линейного датчика 7 МГц на ультразвуковом аппарате «Acuson 128 XP/10» (США). Патологической считали реакцию, при которой диаметр плечевой артерии увеличивался менее чем на 10% от исходного.

Для оценки ПОЛ использовали метод индуцированной хемилюминесценции [9]. С помощью биохемилуминометра БХЛ-06 определяли максимальную интенсивность свечения (I max), отражающую уровень свободнорадикальной активности плазмы.

Исходно все пациенты получали антиагреганты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), диуретики, а также препараты группы нитратов при приступах стенокардии. Из всех больных 52 (43%) пациента принимали короткодействующий антагонист кальция верапамил, который был отменен за 3 сут до включения в исследование. Бронхолитические препараты из группы м-холинолитиков, β_2 -агонистов или иные пациенты не получали. Все они имели ХОБЛ не выше средней степени тяжести вне обострения, что согласно рекомендациям по ведению больных ХОБЛ требует курсового (при обострении ХОБЛ I стадии) или постоянного (начиная со II стадии) приема бронхолитиков [7]. В дальнейшем, после завершения исследования, такие рекомендации были даны.

Методом случайной выборки больные разделены на 4 группы, которые оказались сопоставимы по полу, возрасту и ФК стенокардии (табл. 1).

При поступлении в клинику целевой уровень АД $< 130/80$ мм рт. ст. был в 1-й группе у 8 (22%) больных, во 2-й группе у 6 (17%), в 3-й группе у 6 (20%), в 4-й группе у 5 (25%) больных. У остальных АД было от 145/100 до 175/100 мм рт. ст.

По данным суточного ЭКГ-мониторирования ишемическая депрессия сегмента ST зарегистрирована в 1-й группе у 25 (69%) обследованных, во 2-й группе у 29 (80%), в 3-й группе у 20 (66%), в 4-й группе у 15 (75%). Средняя ЧСС в 1-й группе была $98,6 \pm 2,5$ уд/мин, во 2-й группе – $96,9 \pm 4,9$ уд/мин, в 3-й группе – $94,7 \pm 7,1$ уд/мин, в 4-й группе – $93,7 \pm 7,1$ уд/мин.

До лечения ЭЗВД в 1-й группе была $3,22 \pm 1,51\%$, во 2-й группе – $3,21 \pm 1,23\%$, в 3-й группе – $3,69 \pm 2,03\%$, в 4-й группе – $3,49 \pm 2,89\%$.

До лечения I max в 1-й группе была $2,5 \pm 0,01$ мВ, во 2-й группе – $2,3 \pm 0,21$ мВ, в 3-й группе – $2,6 \pm 0,03$ мВ, в 4-й группе – $2,6 \pm 0,09$ мВ.

Пациентам 1-й группы назначен оригинальный биспролол Конкор, 2-й группы – генерик Бипрол, 3-й группы – генерик Биол, 4-й группы – генерик Нипертен. Целе-

Таблица 1. Исходная характеристика показателей больных исследуемых групп

Параметр	1-я группа (Конкор)	2-я группа (Бипрол)	3-я группа (Биол)	4-я группа (Нипертен)
Общее кол-во больных, абс.	36	36	30	20
Кол-во женщин, абс. (%)	10 (28%)	11 (31%)	8 (27%)	5 (25%)
Кол-во мужчин, абс. (%)	26 (72%)	25 (69%)	22 (73%)	15 (75%)
Средний возраст, лет	$56,0 \pm 6,3$	$57,2 \pm 5,8$	$55,2 \pm 9,1$	$59,1 \pm 5,3$
Стабильная стенокардия II ФК, абс. (%)	20 (56%)	22 (61%)	18 (60%)	10 (50%)
Стабильная стенокардия III ФК, абс. (%)	16 (44%)	14 (39%)	12 (40%)	10 (50%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	10 (28%)	14 (38%)	9 (30%)	4 (20%)
Систолическое АД, мм рт. ст.	$166,4 \pm 15,9$	$167,1 \pm 13,2$	$160,9 \pm 20,2$	$165,1 \pm 13,9$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	$99,3 \pm 8,1$	$95,8 \pm 8,4$	$96,5 \pm 9,9$	$98,8 \pm 10,1$
ЧСС, уд/мин	$98,6 \pm 2,5$	$96,9 \pm 4,9$	$94,7 \pm 7,1$	$93,7 \pm 7,1$
Депрессия сегмента ST при суточном ЭКГ-мониторировании, абс. кол-во больных (%)	25 (69%)	29 (80%)	20 (66%)	15 (75%)
ЭЗВД, %	$3,22 \pm 1,51$	$3,21 \pm 1,23$	$3,69 \pm 2,03$	$3,49 \pm 2,89$
I max, мВ	$2,5 \pm 0,01$	$2,3 \pm 0,21$	$2,6 \pm 0,03$	$2,6 \pm 0,09$

вая доза (обеспечение 24-часовой защиты от ишемии при ЧСС 58–62 уд/мин при офисном измерении) [6] подбиралась методом титрования и составила в среднем 10 мг/сут. Больные продолжали прием антиагрегантов, иАПФ, диуретиков. Из-за гипотонии у 10 (27%) пациентов 1-й группы и у 9 (25%) пациентов 2-й группы была уменьшена доза иАПФ.

Через 12 нед. после указанного лечения всем пациентам повторно проведены суточное ЭКГ-мониторирование, проба с ЭЗВД и определены показатели ПОЛ. Для воспроизведения исходного уровня физической активности больным, согласно дневнику самоконтроля, давались рекомендации при повторном суточном ЭКГ-мониторировании выполнить такой же уровень физической активности. Принимая во внимание наличие сопутствующей ХОБЛ у всех больных, ФВД исследовали через 4 и 12 нед.

Статистическая обработка выполнена при помощи лицензионной программы STATISTICA 6.0. Результаты представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее значение выборки; sd – среднее квадратичное отклонение. Распределения вариант изучаемых параметров были нормальными или близкими к таковым, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа. Выборка пациентов была достаточной, чтобы иметь 80% шанс обнаружения достоверной разности средних величин всех изучаемых параметров при 5% уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты

Через 12 нед. лечения во всех 3-х группах целевые цифры АД $< 130/80$ мм рт. ст. достигнуты у всех обследованных (табл. 2). Больные не предъявляли жалоб на приступы стенокардии и не пользовались нитроглицерином. По данным суточного ЭКГ-мониторирования, ишемическая депрессия сегмента ST не регистрировалась ни у одного больного (см. табл. 2). Таким образом, независимо от того, оригинальный препарат бисопролол или его генерик был назначен, у всех больных наблюдался хороший гипотензивный и антиишемический эффект.

Однако обращало на себя внимание, что в результате лечения ЧСС больных в 1-й группе (принимавших оригинальный препарат) была $58,6 \pm 3,5$ уд/мин, во 2-й группе (принимавших генерик Бипрол) – $66,3 \pm 5,6$ уд/мин, в 3-й группе (принимавших генерик Биол) – $64,3 \pm 3,8$ уд/мин, в 4-й группе (принимавших генерик Нипертен) – $60,1 \pm 5,8$ уд/мин (см. табл. 1). Таким образом, уровень ЧСС в 1-й группе был достоверно меньше, чем во 2-й группе

($p = 0,003$) и в 4-й группе ($p = 0,01$), но достоверно не отличался от 3-й группы ($p = 0,1$) (см. табл. 2).

Через 12 нед. лечения Конкором (1-я группа) ЭЗВД была $4,92 \pm 1,51\%$. Таким образом, при повторном исследовании на фоне лечения Конкором отмечено достоверное увеличение ЭЗВД ($p < 0,001$) по сравнению с исходными величинами (см. табл. 2). Полученные данные согласуются с результатами О.Д. Остроумовой и соавт., показавших в своем исследовании улучшение, и даже у ряда больных нормализацию, эндотелиальной функции у больных артериальной гипертензией на фоне лечения Конкором [10].

Через 12 нед. лечения показатели ЭЗВД были следующими: при лечении Бипролом (2-я группа) – $3,99 \pm 2,12\%$ ($p = 0,3$ по сравнению с исходным); Биолом (3-я группа) – $3,71 \pm 4,91\%$ ($p = 0,3$ по сравнению с исходным); Ниперте-ном (4-я группа) – $3,78 \pm 1,01\%$ ($p = 0,2$ по сравнению с исходным) (см. табл. 2). Следовательно, значения ЭЗВД достоверно не различались при лечении генерическими препаратами и при лечении оригинальным бисопрололом.

Анализ показателей ПОЛ на фоне 12 нед. лечения в изучаемых группах показал следующее: при лечении Конкором (1-я группа) I тах была $1,7 \pm 0,07$ мВ; Бипролом (2-я группа) – $3,1 \pm 0,09$ мВ; Биолом (3-я группа) – $2,6 \pm 0,09$ мВ; Ниперте-ном (4-я группа) – $2,7 \pm 0,11$ мВ (см. табл. 2). Достоверное снижение уровня окислительного стресса зарегистрировано только в группе больных, получающих оригинальный бисопролол Конкор ($p < 0,001$). Обращало на себя внимание достоверное увеличение ($p < 0,05$) свободнорадикальной активности при лечении генериком Бипролом.

Несмотря на то что с появлением кардиоселективных БАБ расширились показания к их применению у лиц с сопутствующей бронхолегочной патологией [11], ряд авторов в процессе многолетнего наблюдения за больными ИБС с сопутствующей ХОБЛ, получающими БАБ, пришли к выводу о развитии у них феномена раннего экспираторного закрытия мелких дыхательных путей [12]. Исследователи считают, что это может свидетельствовать о развитии эмфиземы легких и должно служить сигналом к уменьшению дозы БАБ, а также критерием пересмотра эффективности применяемых бронхорасширяющих средств. Эти сведения побудили нас тщательно оценить показатели, характеризующие степень бронхиальной обструкции у наблюдаемых больных. Проведено исследование ФВД через 4 и 12 нед. лечения.

У пациентов 1, 3 и 4-й групп исходно, через 4 и 12 нед. лечения не получено достоверной разницы показателей ФВД (рис. 1).

Таблица 2. Сравнение изучаемых показателей больных исследуемых групп через 12 нед. лечения

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
ЧСС, уд/мин	$58,6 \pm 3,5$	$66,3 \pm 5,6^*$	$64,3 \pm 3,8^{**}$	$60,1 \pm 5,8$
Систолическое АД, мм рт. ст.	$125,5 \pm 7,9$	$123,2 \pm 9,8$	$128,2 \pm 4,8$	$125,2 \pm 7,8$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	$67,3 \pm 7,5$	$69,8 \pm 5,3$	$70,1 \pm 3,1$	$66,21 \pm 3,1$
Достижение целевых цифр ЧСС, абс. (%)	36 (100%)	9 (25%)	15 (50%)	20 (100%)
Достижение целевых цифр АД, абс. (%)	36 (100%)	36 (100%)	30 (100%)	20 (100%)
Отсутствие депрессии сегмента ST при суточном ЭКГ-мониторировании, абс. (%)	36 (100%)	36 (100%)	30 (100%)	20 (100%)
ЭЗВД, %	$4,92 \pm 1,51\%$	$3,99 \pm 1,12^*$	$3,71 \pm 4,91^{**}$	$3,78 \pm 1,01^{***}$
I тах, мВ	$1,7 \pm 0,07$	$3,1 \pm 0,09^*$	$2,6 \pm 0,09^{**}$	$2,7 \pm 0,11^{***}$

Примечание: * $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами; ** $p < 0,05$ между 1-й и 3-й группами; *** $p < 0,05$ между 1-й и 4-й группами.

Конкор®

бисопролол 5 мг, 10 мг

Конкор® Кор

бисопролол 2,5 мг

Прием один раз в сутки 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

Сокращенная информация по применению

Торговое название: Конкор®, Конкор® Кор. **МНН:** бисопролол. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Дозировка:** Конкор®: 5 мг, 10 мг. Конкор® Кор: 2,5 мг. **Показания к применению:** Конкор®: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность. Конкор® Кор: хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу или любому из вспомогательных веществ, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада (AV) II и III степени без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, выраженная брадикардия, выраженная артериальная гипотензия, тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитомы, 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 в порошок. 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. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Очень частые и частые побочные эффекты:** головокружение, головная боль, астения, повышенная утомляемость, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН; тошнота, рвота, диарея, запор. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью:** проведение десенсибилизирующей терапии, стенокардия Принцметала, гипертиреоз, сахарный диабет I типа и сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, 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: ноябрь 2016.

Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01, П № 013955/01. 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



У пациентов 2-й группы через 4 нед. лечения при исследовании ФВД также не отмечено изменений (см. рис. 1), однако через 12 нед. лечения отмечалось незначительное достоверное снижение показателей ФВД, прежде всего объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, отражающего степень бронхиальной обструкции (см. рис. 1).

Обсуждение

Основным эффектом БАБ является блокада действия катехоламинов на адренергические рецепторы. Гиперактивация симпато-адреналовой системы через развитие оксидативного стресса и дисфункцию эндотелия определяет скорость развития всех событий сердечно-сосудистого континуума. Данные литературы свидетельствуют о важности оценки функции эндотелия для определения риска развития сердечно-сосудистых осложнений [13–16].

Эндотелиальная дисфункция является одним из главных патогенетических механизмов возникновения и развития атеросклероза, и, следовательно, ИБС. В основе ИБС лежит нарушение физиологического соотношения эндогенных вазодилатирующих (оксид азота, простагландин PGI₂, простагландин E₂, с-тип натрийуретического пептида и др.) и вазоконстрикторных (ангиотензин II, тромбоксан A₂, супероксид анион, эндотелин и др.) факторов в сторону увеличения последних, что в конечном итоге обуславливает прогрессирование заболеваний. Улучшение функции эндотелия является стратегически важным звеном патогенетического лечения больных ИБС.

У больных ИБС в сочетании с ХОБЛ эндотелий находится под воздействием дополнительных повреждающих факторов, таких как длительно существующая гипоксия, персистирующее воспаление, гемодинамическая перегрузка, курение, которые значительно повышают активность симпатического отдела вегетативной нервной системы и выброс катехоламинов, в частности норадреналина [16]. Увеличивается выработка ангиотензина II, оказывающего мощный вазоконстрикторный эффект. В противовес ему снижается способность эндотелия синтезировать и высвобождать эндогенные релаксирующие факторы, такие как простагландин, простагландин E₂ и оксид азота (NO).

По нашим данным, у больных ИБС с сопутствующей ХОБЛ только оригинальный бисопролол способен улучшить функциональное состояние эндотелия. Одним из возможных механизмов такого действия является достижение целевых значений ЧСС и АД, что способствует уменьшению жесткости артериальной стенки. В этом случае пуль-

совой кровоток вызывает большее механическое растяжение артерий, более выраженную их деформацию, что сопровождается усилением процессов активизации ионных каналов, накоплением ионов кальция в цитоплазме и в конечном итоге увеличением синтеза оксида азота.

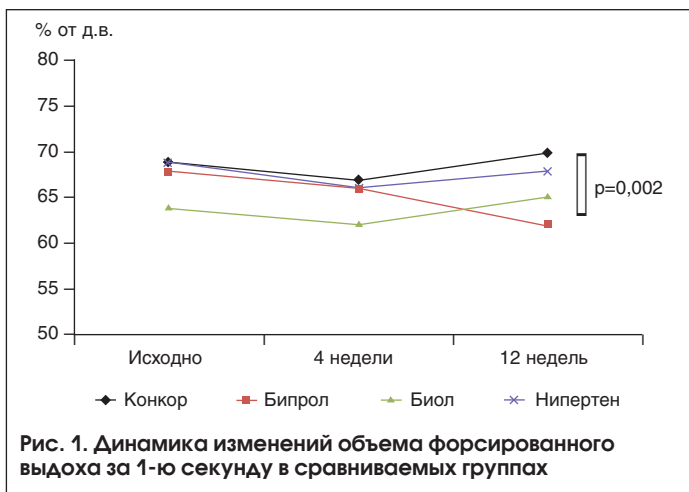
Однако, по нашим данным, целевой диапазон АД и ЧСС достигнут при лечении не только оригинальным бисопрололом, но и одним из его генериков, лечение которым не привело к достоверному влиянию на функцию эндотелия. Таким образом, достижение оптимальных гемодинамических параметров, несомненно, важно при лечении пациентов и может привести к улучшению прогноза их жизни, но не является основополагающим.

Разница влияния оригинального бисопролола и его генериков на эндотелиальную функцию очевидна. Основным эффектом β-адреноблокатора бисопролола является блокада действия катехоламинов на адренергические рецепторы, по всей видимости, поэтому улучшение функции эндотелия связано с уменьшением активности симпато-адреналовой системы и снижением уровня оксидативного стресса.

Свободнорадикальное окисление – важное звено, запускающее каскад патологических реакций. Инициация оксидативного стресса при ИБС обусловлена снижением активности естественных антиоксидантных ферментов и дефицитом антиоксидантов, а также наличием дислипидемии, при которой содержащиеся в высокой концентрации в крови атерогенные липиды служат субстратом для свободнорадикального окисления. При ХОБЛ в результате воспалительной реакции в бронхах активизируются макрофаги, Т-лимфоциты, нейтрофилы, под воздействием которых также образуется большое количество свободных радикалов. Первичные продукты ПОЛ запускают системную воспалительную реакцию: происходит усиление агрегации тромбоцитов и адгезии нейтрофилов к эндотелию, нарушение синтеза оксида азота и развитие вазоконстрикции, снижение содержания ненасыщенных жирных кислот, цитотоксическое повреждение эндотелиоцитов. Среди отрицательных эффектов свободных радикалов можно назвать ингибирование протеаз, активацию ядерного фактора (Nuclear Factor-κB), фактора некроза опухоли α (Tumor Necrosis Factor α) и интерлейкина-8 (Interleukin-8), которые вызывают активацию нейтрофилов, что способствует прогрессированию заболеваний. Следовательно, снижение активности оксидативного стресса может привести к замедлению нарушений в сердечно-сосудистом континууме, что очень важно при лечении больных.

По нашим данным, у больных ИБС с сопутствующей ХОБЛ только оригинальный бисопролол способен снизить уровень окислительного стресса, что позволяет предположить его влияние на молекулярно-клеточном уровне, в отличие от генерических лекарственных препаратов.

Исходно у всех больных имелись нарушения бронхиальной проходимости. За период наблюдения ни у одного человека не наблюдалось клинических признаков ухудшения состояния. Высокая кардиоселективность (1:75) бисопролола, вероятно, обеспечила его хорошую переносимость. Однако полученная динамика показателей ФВД в наблюдаемых группах больных позволяет предположить, что у генерика Бипрола частота развития побочных явлений со стороны бронхолегочной системы несколько выше, чем у оригинального бисопролола или генериков Биол и Нипертена. У пациентов, принимающих Бипрол, выявлено



незначительное ухудшение бронхиальной проходимости, что, правда, не отразилось на самочувствии больных. Ухудшение бронхиальной проходимости при приеме Бипрола, возможно, обусловлено качеством его основной молекулы и находящимися в ней вспомогательными веществами, которые могли повлиять на бронхиальную проходимость.

Заключение

Таким образом, при сопоставимом антигипертензивном и антиишемическом эффекте у оригинального и генерических лекарственных препаратов бисопролола, их неодинаковое влияние на снижение ЧСС, а также отсутствие у генериков влияния на функцию эндотелия и окислительный стресс позволяют прийти к заключению о неравнозначной терапевтической эквивалентности оригинального препарата Конкор и его генериков. Возможными причинами выявленных различий в результатах лечения исследуемыми препаратами могли быть отличия в технологии производственного процесса, составе наполнителя, особенно в покрытии таблетки, которые в принципе способны оказывать определенное влияние на качество лечения.

Очевидно, что оригинальные препараты всегда будут противопоставляться генерическим, но их конкуренция на фармацевтическом рынке должна базироваться на строгом соблюдении требований к качеству производства как оригинальных, так и воспроизведенных лекарственных средств, на результатах анализов биоэквивалентности, а также данных клинических исследований. Использование генерических препаратов в клинической практике должно основываться на доступных практикующим врачам ясных указаниях на их фармацевтическую, фармакокинетическую и терапевтическую эквивалентность оригинальным препаратам.

Может ли генерик быть не хуже оригинального лекарственного средства? Создание идентичного лекарственного препарата представляется достаточно сложной задачей с технологической точки зрения. Это обусловлено различиями в производстве действующего вещества, приводящими к изменению размера частиц и разному соотношению кристаллических и аморфных форм, различиями в составе и количественном содержании примесей, а также различиями во вспомогательных веществах и процессах производства готовых лекарственных форм (например, таблеток). Результаты проводящихся в последние годы исследований по сравнению оригинальных препаратов и генериков подтверждают, что их составы могут различаться. Следствием этого стал запрет комитетом Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в январе 2015 г. на продажи на территории Евросоюза примерно 40 генериков, производимых в Индии и предназначенных для лечения таких заболеваний, как сахарный диабет, депрессия и артериальная гипертония. Основанием для такого шага послужили результаты проверки, проведенной экспертами EMA в Индии, в результате которой были выявлены допущенные при проведении клинических исследований нарушения, поставившие под сомнение результаты этих исследований и соответственно безопасность лекарственных препаратов. Американский аналог EMA – FDA пока не отзывает никакие препараты производства индийской компании GVK Biosciences. Представители FDA заявили, что на рынке США в

настоящее время имеется около 40 генериков производства компании GVK Biosciences. FDA в ближайшее время планирует рассмотреть результаты европейской инспекции, и, если в этом будет необходимость, последует примеру EMA и запретит эти препараты в США.

Литература

1. FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20 th Edition, 2000.
2. Верткин А.Л., Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность – что стоит за терминами // Неотложная терапия. 2004. № 1–2. С. 16–17 [Vertkin A.L., Talibov O.B. Generiki i ekvivalentnost' – chto stoit za terminami // Neotlozhnaya terapiya. 2004. № 1–2. S. 16–17 (in Russian)].
3. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практикующий врач? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 4. С. 77–82 [Martsevich S.YU., Kutishenko N.P., Dmitriyeva N.A., Belolipetskaya V.G. Vybore lekarstvennogo preparata v kardiologii: na chto dolzhen oriyentirovat'sya prakticheskiy vrach? // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2004. № 4. S. 77–82. (in Russian)].
4. Тарловская Е.И. Генерики в реальной клинической практике // Артериальная гипертония. 2009. Т. 4(15). С. 512–515 [Tarlovskaya Ye.I. Generiki v real'noy klinicheskoy praktike // Arterial'naya giper-tenziya. 2009. T. 4(15). S. 512–515 (in Russian)].
5. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. М.: ГЭОТАР Мед, 2004 [Grinkhal'kh T. Osnovy dokazatel'noy meditsiny. M.: GEOTAR Med, 2004 (in Russian)].
6. Диагностика и лечение стабильной стенокардии: Российские рекомендации (второй пересмотр) // Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 4. 2008. Т. 7(6) [Diagnostika i lecheniye stabil'noy stenokardii: Rossiyskiye rekomendatsii (vtoroy peresmotr) // Vserossiyskoye nauchnoye obshchestvo kardiologov. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika Prilozheniye 4. 2008. T. 7(6) (in Russian)].
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2014. www.goldcopd.org.
8. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction on children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992. Vol. 340. P. 1111–1115.
9. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008 [Men'shchikova Ye.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z. Okislitel'nyy stress: Patologicheskiye sostoyaniya i zabolevaniya. Novosibirsk: ARTA, 2008 (in Russian)].
10. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э., Жукова О.В. Коррекция дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии: фокус на бета-блокаторы // Системные гипертензии. 2006. Т. 3. С. 8(2). 11–14 [Ostroumova O.D., Dubinskaya R.E., Zhukova O.V. Korrektsiya disfunktsii endotel'ya pri arterial'noy gipertonii: fokus na beta-blokatory // Sistemye gipertenzii. 2006. T. 3. S. 11–14 (in Russian)].
11. Стаценко М.Е., Иванова Д.А., Спорова О.Е. Применение бета-адреноблокаторов у больных с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т. 7(8). С. 66–71 [Statsenko M.Ye., Ivanova D.A., Sporova O.Ye. Primeneniye beta-adrenoblokatorov u bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu i soputstvuyushchey khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkikh // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2008. T. 7(8). S. 66–71 (in Russian)].
12. Козлова Л.И., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. В чем опасность длительного применения бета-блокаторов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких // Тер. архив. 2005. № 3. С. 18–23 [Kozlova L.I., Aysanov Z.R., Chuchalin A.G. V chem opasnost' dlitel'nogo primene-niya beta-blokatorov u bol'nykh ishemicheskoy bolezni'yu serdtsa s soputstvuyushchey khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkikh // Ter. arkhiv. 2005. № 3. S. 18–23 (in Russian)].
13. Голиков П. П., Николаева Н. Ю., Гавриленко И. А. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2000. № 2. С. 6–8 [Golikov P.P., Nikolayeva N. Yu., Gavrilenko I.A. i dr. Oksid azota i perekisnoye okisleniye lipidov kak faktory endogennoy intoksikatsii pri neotlozhnykh sostoyaniyakh // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2000. № 2. S. 6–8 (in Russian)].
14. Sin D. D., Man S. F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Circulation. 2003. Vol. 107. P. 1514–1519.
15. Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis // BMJ. 1999. Vol. 318(7200). P. 1730–1737.
16. Зарубина Е.Г., Мишина Е.А., Осадчук М.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний // Клиническая медицина. 2006. № 5. С. 31–34 [Zarubina Ye.G., Mishina Ye.A., Osadchuk M.A. Rol' endotelial'noy disfunktsii v patogeneze sochetannykh serdechno-legochnykh zabolevaniy // Klinicheskaya meditsina. 2006. № 5. S. 31–34 (in Russian)].

Применение азилсартана медоксомила в комбинации с хлорталидоном у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска

Д.М.Н. С.С. Давыдова

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель настоящей работы: описание клинического случая использования азилсартана медоксомила в сочетании с хлорталидоном (Эдарби® Кло) для лечения пациента с артериальной гипертензией и высокими цифрами АД, инсулинорезистентностью, а также высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). На фоне приема Эдарби® Кло в короткие сроки достигнуты целевые цифры АД 120/70 мм рт. ст., при хорошей переносимости препарата. Помимо влияния на АД препарат препятствует замедлению прогрессирования метаболических нарушений, а также повышает чувствительность тканей к инсулину.

Клинический случай. У пациента 1970 г.р., с артериальной гипертензией и высокими привычными цифрами АД удалось достичь целевых цифр АД 120/70 мм рт. ст. посредством назначения комбинированной антигипертензивной терапии. Пациент не отмечает при достижении целевого значения АД каких-либо нежелательных явлений – головокружения, слабости, гипотонии. На фоне выбранной тактики лечения наблюдалась положительная динамика показателей АД при самоконтроле и суточном мониторинговании артериального давления. Отмечается высокая приверженность пациента лечению данным препаратом. Обращает на себя внимание и скорость снижения АД, что особенно важно для пациента с высоким риском развития ССО.

Заключение. Представленный клинический пример полноценно иллюстрирует пациента с артериальной гипертензией и высоким риском развития ССО, а также превосходную эффективность комбинированной антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, азилсартан медоксомил, хлорталидон, риск развития ССО, суточное мониторирование артериального давления, комбинированная антигипертензивная терапия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, курение, ожирение, сахарный диабет.

Для цитирования: Давыдова С.С. Применение азилсартана медоксомила в комбинации с хлорталидоном у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска. Клинический случай // PMЖ. 2016. № 19. С. 1308–1311.

ABSTRACT

Azilsartan medoxomil in combination with chlorthalidone in patients with arterial hypertension of high risk. Clinical case
Davydova S.S.

Institute of Urology and Interventional Radiology named after O.N. Lopatkin, Moscow

Objective. To describe a clinical case of usage of azilsartan medoxomil (AM) in combination with chlorthalidone (Edarbi® Clo) in patients with arterial hypertension (AH) and high blood pressure (BP), insulin resistance and high risk of cardiovascular complications. Target blood pressure of 120/70 mm Hg was achieved with Edarbi® Clo in short time with good tolerability profile. In addition to BP the drug slows the progression of metabolic disorders and increases tissue sensitivity to insulin.

Clinical case. The patient (46 y.o.) with AH reached target BP of 120/70 with combination antihypertensive therapy. The patient did not experience any adverse events (dizziness, weakness, hypotension). Positive dynamics of BP (self-control and 24-h monitoring) was revealed as well as high patient's adherence to prescribed treatment. The speed of BP decrease is also important due to high risk of cardiovascular complications.

Conclusion. Clinical case presents the patient with AH and high risk of cardiovascular complications and excellent efficacy of combined antihypertensive therapy.

Key words: hypertension, azilsartan medoxomil, chlorthalidone, risk of cardiovascular complications, 24-hour blood pressure monitoring, combination antihypertensive therapy, renin-angiotensin-aldosterone system, smoking, obesity, diabetes.

For citation: Davydova S.S. Azilsartan medoxomil in combination with chlorthalidone in patients with arterial hypertension of high risk. Clinical case. // PMJ. 2016. № 19. P. 1308–1311.

В настоящее время ни у кого нет сомнений, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) приобретает характер пандемии во всем мире. Абсолютно бесспорен факт, что артериальная гипертензия (АГ) является основ-

ным фактором риска заболеваний сердца, головного мозга и почек. Сегодня это ведущая причина развития острого коронарного синдрома и инсульта [1].

Главной задачей при лечении пациента с АГ является достижение целевого артериального давления (АД). Сни-

жение АД приводит к уменьшению частоты ССЗ и смертности. Особенно сложно достичь целевого уровня АД у пациентов с такими сопутствующими состояниями, как сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, ожирение, хроническая болезнь почек. Так, по данным эпидемиологических исследований, достичь адекватного контроля АД у пациентов с метаболическим синдромом и диабетом удается не более чем в 64 и 61% случаев соответственно [2].

По данным исследования SPRINT, среди пациентов с АГ без сахарного диабета, но с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) достижение систолического артериального давления ниже 120 мм рт. ст. по сравнению со снижением систолического АД ниже 140 мм рт. ст. приводит к снижению частоты фатальных и нефатальных основных ССЗ и смертности от всех причин. Однако такой показатель на практике с трудом достигается и его не удается поддерживать. Именно поэтому у пациентов моложе 50 лет без сахарного диабета необходимо стремиться к достижению целевого АД менее 130/80 мм рт. ст. [3].

Известно, что сочетание курения с такими сопутствующими заболеваниями, как хроническая болезнь почек, ожирение, сахарный диабет, дополнительно увеличивает риск развития ССЗ. Табачный дым способен изменять метаболизм ряда лекарственных препаратов за счет активирующего влияния на печеночные ферменты системы цитохрома, а также влиять на фармакодинамику и эффективность ряда кардиоваскулярных препаратов. В исследовании R. De Cesaris и соавт. по данным суточного мониторинга АД (СМАД) у курящих больных АГ выявлены более высокие уровни систолического и диастолического АД и ЧСС, чем у некурящих [4].

Согласно российским и европейским рекомендациям, в терапии АГ могут быть использованы следующие 5 классов препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), антагонисты кальция (АК), бета-адреноблокаторы (б-АБ) и тиазидные диуретики. В настоящее время кардиологам и терапевтам хорошо известны и оптимальные комбинации антигипертензивных препаратов: иАПФ/БРА и диуретики, АК и иАПФ/БРА, дигидропиридиновые АК и б-АБ [5].

Комбинированная антигипертензивная терапия позволяет воздействовать на различные звенья патогенеза АГ. По данным многочисленных исследований и европейских рекомендаций, большинство пациентов для достижения це-

левого АД нуждаются именно в комбинированной терапии. Кроме того, именно комбинированная терапия решает вопросы многофакторности АГ (рис. 1) [6, 7].

Ключевую роль в патогенезе АГ играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Неудивительно, что такие препараты, как иАПФ и БРА, воздействующие на эту систему, широко распространены в клинической практике [1, 6].

В России неуклонно растет частота назначения БРА. По данным исследования ПИФАГОР, доля БРА в общей структуре назначений возросла с 8% в 2008 г. до 16,4% в 2013 г. Значительно расширились и показания к назначению БРА, сегодня это не только кашель при применении иАПФ, но и диабетическая нефропатия, протеинурия, хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, пожилой возраст пациентов [8].

С февраля 2014 г. в России зарегистрирован новый представитель БРА – препарат Эдарби® (азилсартана медоксомил). На основании данных клинических исследований выявлено, что азилсартан демонстрирует превосходство над другими БРА (валсартан и олмесартан) в снижении АД. Эффективность препарата также подтверждалась данными СМАД [9]. Известно, что комбинация БРА и тиазидных диуретиков – одна из наиболее часто назначаемых кардиологами и терапевтами – уменьшает вазоконстрикцию и гиперволемию у больных АГ. По обыкновению врачами назначаются гидрохлортиазид или индапамид. Опыта применения хлорталидона в России в качестве монотерапии до сегодняшнего времени не было. Комбинация азилсартана и хлорталидона – препарат Эдарби® Кло – является наиболее современной и эффективной. Многочисленные анализы и метаанализы свидетельствуют о более высокой эффективности хлорталидона по сравнению с гидрохлортиазидом (рис. 2) [10].

Исследование ALLHAT продемонстрировало наиболее выраженную эффективность хлорталидона в снижении инсультов и сердечной недостаточности по сравнению с амлодипином и лизиноприлом (рис. 3) [11].

На сегодняшний день комбинация БРА и тиазидного диуретика в составе препарата Эдарби® Кло является оптимальным выбором для лечения АГ у пациентов высокого и очень высокого риска.

Цель настоящей статьи: описание клинического случая использования комбинации сартана (азилсартана медоксомил) и тиазидного диуретика (хлорталидон) в пре-

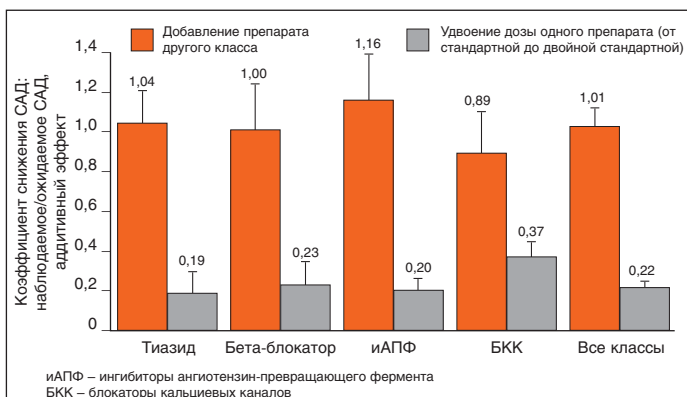


Рис. 1. Обоснование комбинированной терапии: 2 препарата намного эффективнее, чем удвоение дозы одного препарата (7)

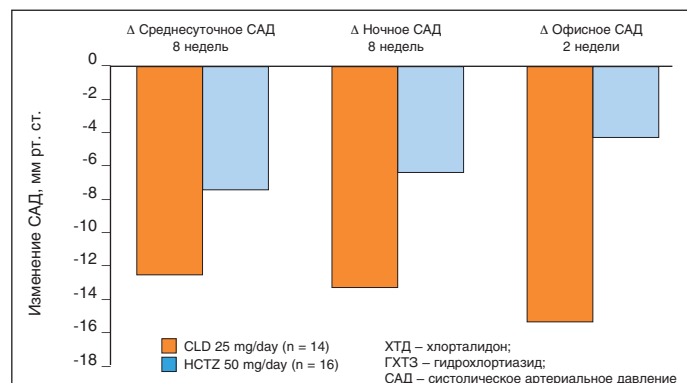


Рис. 2. Влияние хлорталидона и гидрохлортиазид на систолическое артериальное давление, измеряемое в стационаре и с помощью суточного мониторинга амбулаторно (10)

парате Эдарби® Кло для лечения пациента с артериальной гипертензией и высоким риском ССО.

Клинический случай

Больной С., 1970 г. р., обратился за консультацией врача-кардиолога в НИИ урологии и интервенционной радиологии Минздрава России по поводу повышенного АД.

Во время беседы больной предъявлял жалобы на повышение АД до 200/120 мм рт. ст., одышку при физической нагрузке, головные боли, слабость, сонливость днем, повышенное потоотделение.

Из анамнеза известно, что повышение АД беспокоит около 3-х лет. Лечение у терапевта в поликлинике по месту жительства оказалось недостаточно эффективно. Несмотря на регулярный прием препаратов, АД повышалось максимально до 200/120 мм рт. ст. В последние 6 мес. по рекомендации врача принимал периндоприл 5 мг утром и вечером и каптоприл 25 мг утром. АД на фоне терапии достигало 160–170/100 мм рт. ст. Пациент курит много лет более 15 сигарет в день. Наследственность отягощена по артериальной гипертензии по материнской линии. В связи с этим для дообследования и подбора эффективной терапии больной обратился в НИИ урологии.

Во время осмотра оказалось, что в последнее время беспокоит сильная одышка, которая стала ограничивать физическую активность и возникать при минимальных нагрузках. Несмотря на регулярный прием препаратов и четкое выполнение рекомендаций врача, эффекта не отмечает. В последний год усилилась одышка, появились головные боли, слабость и сонливость днем.

Во время осмотра состояние удовлетворительное. Повышенного питания. Объем талии 110 см. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС – 90 уд./мин. АД на левой руке 170/90 мм рт. ст., на правой – 180/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Отеков голеней нет.

Лабораторные данные. Общий анализ крови: гемоглобин – 139 г/л, эритроциты – $4,63 \times 10^{12}$, лейкоциты – $8,6 \times 10^9$, СОЭ – 12 мм/ч.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, уд. вес – 1030, реакция – 5,0, белок и глюкоза отсутствуют, умеренное количество плоского эпителия, лейкоциты 0–1 в поле зрения, эритроциты – 0 в поле зрения, соли мочевой кислоты – умеренное количество.

Биохимия крови: креатинин – 98 мкмоль/л, СКФ по CKD-EPI 93, мочевина – 8,27 ммоль/л, глюкоза крови – 6,1–5,1 ммоль/л, инсулин – 16,90 мкМЕ/мл (норма – 6,00–27,00), индекс Саго (ин-

сулинорезистентность) – 0,30 (норма – более 0,33), НОМА – 3,83 (норма – менее 2,77), гликозилированный гемоглобин – 5,7% (норма 4–6), общий белок – 71,5 г/л, АЛТ – 17 Ед/л, АСТ – 18 Ед/л, холестерин 4,8 ммоль/л, ЛПНП (липопротеины низкой плотности) – 3,42 ммоль/л, ЛПВП – 0,88 ммоль/л, триглицериды – 1,84 ммоль/л, калий – 4,3 ммоль/л. Исследование системы гемостаза: протромбиновое время – 11,2 с, МНО (международное нормализованное отношение) – 1,0, ПТИ (протромбиновый индекс) – 87,6%, АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) – 26,5 с, фибриноген – 2,7 г/л, тромбиновое время – 16,1 с.

В связи с повышенной сонливостью днем и повышенным потоотделением были исследованы гормоны щитовидной железы. ТТГ (тиреотропный гормон) – 1,32 мМЕ/л (норма – 0,4–4,0), Т4 (свободный тироксин) – 10,0 pmol/l (норма – 10,5–23,2).

ЭКГ: ритм синусовый, с ЧСС 75 в мин, нормальное положение электрической оси сердца.

Учитывая клинику, одышку при минимальной физической нагрузке, высокие «привычные» цифры АД, объем талии выше нормы и положительные индексы на инсулинорезистентность, обследование больного было продолжено.

С целью выявления стеноза почечных артерий, как одной из причин вторичной артериальной гипертензии, провели УЗИ почек и дуплексное сканирование почечных артерий.

УЗИ почек. Правая почка – расположение и форма обычные. Размеры 10,0×5,2 см. Контуры ровные, четкие. Чашечно-лоханочная система не расширена и не деформирована. Конкрементов нет, дополнительные структуры не определяются. Паренхима диффузно-однородная, средней эхогенности, кортико-медуллярная дифференцировка не нарушена, толщина в пределах нормы (норма в среднем сегменте 12–20 мм). Левая почка – расположение и форма обычные. Размеры 10,7×5,5 см. Контуры ровные, четкие. Чашечно-лоханочная система не расширена и не деформирована. Конкрементов нет и дополнительные структуры не определяются. Паренхима диффузно-однородная, средней эхогенности, кортико-медуллярная дифференцировка не нарушена, толщина в пределах нормы (норма в среднем сегменте 12–20 мм). Дуплексное сканирование почечных артерий: при исследовании в цветовом доплеровском и импульсно-волновом доплеровском режимах регистрируется симметричный кровоток без признаков гемодинамически значимого стенозирования.

Эхо-КГ: ЛЖ не расширен, КСР (конечно-систолический размер) – 25 мм, КДР (конечно-диастолический размер) – 41 мм, УО (ударный объем) – 52 мл, ФВ (фракция выброса) – 69%, ЛП (левое предсердие) – 3,7 см, АО (аорта) – 3,3 см, ПЖ (правый желудочек) – 3,2 см (не расширен), ПП (правое предсердие) – 3,7×4,6, ЛА (легочная артерия) – 2 мм (не расширена), МЖП (межжелудочковая перегородка) – 1,2 см, ЗС (задняя стенка) – 1,0 см, регургитации на клапанах не выявлено. Заключение: атеросклеротическое уплотнение корня аорты, створок аортального клапана. Камеры сердца не расширены. При доплерографии патологические потоки не определяются. Глобальная сократимость миокарда в норме. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Изменение диастолической функции ЛЖ с преобладанием предсердного компонента (1-й тип).

С целью оценки реакции АД на физическую нагрузку и диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) больному была выполнена проба с физической нагрузкой на **велозргометре** (ВЭМ-проба). Заключение: тест на ИБС отрицательный. Гипертензивный тип реакции АД. Нарушений ритма сердца не выявлено. ЧСС в покое – 109 уд./мин, максимальная ЧСС – 146 уд./мин, 84%, начальное АД – 150/95 мм рт. ст., максимальное АД – 200/100 мм рт. ст., максимальная нагрузка – 125 W, 5,4 МЕТ. АД в восстановительном периоде – 150/80 мм рт. ст.

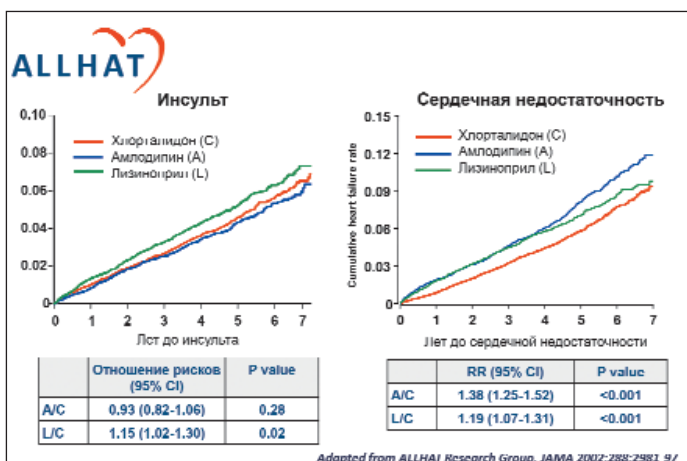


Рис. 3. ALLHAT. Суммарная частота инсульта и сердечной недостаточности в группах пациентов, принимавших хлорталидон, амлодипин и лизиноприл для лечения АГ (11)

С целью выявления периферического атеросклероза и оценки состояния брахиоцефальных артерий пациенту выполнили цветное **дуплексное сканирование** внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Комплекс интима-медиа не утолщен 0,9 (норма – 1,0). Слева в устье внутренней сонной артерии по задней стенке локализуется гетерогенная атеросклеротическая бляшка (АСБ), стенозирующая просвет сосуда на 20%. Отмечается выраженная непрямолинейность хода позвоночных артерий между поперечными отростками шейных позвонков, что, возможно, обусловлено остеохондрозом шейного отдела позвоночника. Внутренние яремные вены не расширены.

Пациенту выполнено **СМАД**. Заключение: за время мониторинга среднее АД за сутки – 170/95 мм рт. ст., среднее дневное АД – 175/95 мм рт. ст., среднее ночное АД – 146/81 мм рт. ст., максимальное САД – 190 мм рт. ст. в 17:30, максимальное ДАД – 100 мм рт. ст. в 22:15. По значениям суточного индекса пациент является non-dipper. Показатели СМАД однозначно демонстрируют высокое АД и отсутствие эффективности принимаемых препаратов.

Таким образом, выявлен атеросклероз и АСБ устья левой внутренней сонной артерии, что относит пациента к категории высокого риска развития ССО в течение ближайших 10 лет.

Проведена оценка риска ССО по шкале QRISK-2. В данном калькуляторе риска учитывается не только АД, курение и уровень общего холестерина, но и такие показатели, как соотношение общего холестерина к ЛПНП, наличие или отсутствие ревматоидного артрита, ИБС и/или стенокардии, сахарного диабета, хронической болезни почек, фибрилляции предсердий, количество выкуриваемых сигарет в сутки, а также рост, вес, этническая принадлежность пациента и регулярность лечения гипотензивными препаратами. Риск острого коронарного синдрома или инсульта у нашего пациента составил 11,5%. Кроме того, интересен и подсчет возраста сердца на данный момент времени. Возраст сердца составил 63 года, что значительно превысило его настоящий, или «паспортный» возраст.

Нами было назначено **лечение** с учетом клиники и данных обследования. Больной стал получать препарат Эдарби® Кло 40/12,5 мг (азилсартана медоксомил 40 мг и хлорталидон 12,5 мг) ежедневно утром 1 таблетку под контролем АД. Очевидно, что высокий риск развития ССО при АГ требует комбинированного лечения. Комбинация двух лекарственных препаратов в одной таблетке всегда повышает приверженность пациентов терапии.

На фоне терапии в течение первой недели мы отметили снижение АД до 137–140/90 мм рт. ст. Во время осмотра через неделю от начала терапии больной отметил значительное уменьшение одышки и общей слабости, перестала беспокоить дневная сонливость. Уровень калия крови на фоне приема препарата, в составе которого есть тиазидный диуретик хлорталидон, сохранялся на уровне 4,9 ммоль/л.

Мы повторили пациенту СМАД на фоне терапии через 3 нед. от начала приема препарата. Заключение СМАД: За время мониторинга среднее АД – 122/63 мм рт. ст., среднее дневное АД – 123/70 мм рт. ст., среднее ночное АД – 103/58 мм рт. ст., максимальное САД – 140 мм рт. ст. в 19:33, максимальное ДАД – 95 мм рт. ст. в 20:15. По данным суточного индекса пациент является dipper (степень снижения ночного АД по сравнению с дневным АД не превышает 10–20%, что соответствует физиологическим нормам). Показатели СМАД однозначно демонстрируют эффективность примененной терапии.

Таким образом, на фоне терапии сартаном (азилсартана медоксомил) и тиазидным диуретиком (хлорталидон) в составе препарата Эдарби® Кло у пациента с АГ и высоким риском ССО удалось добиться целевого уровня АД – 120/70 мм рт. ст. Согласно клиническим рекомендациям, у пациентов моложе 50 лет и с высоким риском ССО абсолютно оправдано снижение АД до 120/70 мм рт. ст. Изменив в шкале QRISK-2 параметры систолического АД на 120 мм рт. ст., мы получили риск развития острого коронарного синдрома или инсульта в ближайшие 10 лет уже 7,3%. Возраст сердца также снизился до 57 лет и приблизился к «паспортному».

Больному рекомендованы отказ от курения, дозированные физические нагрузки, диета с целью снижения уровня ЛПНП и веса на фоне регулярного приема Эдарби® Кло 40/12,5 мг. Пациент находится под наблюдением, и при отсутствии эффекта от предложенных мер по снижению уровня ЛПНП к терапии будут добавлены статины.

Заключение

Представленный клинический пример в полной мере иллюстрирует пациента с гипертонической болезнью и высоким риском развития ССО, без ИБС, но признаками периферического атеросклероза.

Показана выраженная эффективность БРА (азилсартана медоксомил) в сочетании с хлорталидоном (Эдарби® Кло) как эффективного антигипертензивного средства. На фоне приема данного комбинированного препарата у пациента отмечена нормализация АД, улучшение показателей СМАД и общего самочувствия. Препарат хорошо переносится пациентом.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации, МЗ РФ. М., 2013 [Diagnostika i lecheniye arterial'noy gipertonii. Klinicheskiye rekomendatsii, MZ RF. M., 2013 (in Russian)].
2. Wong D., Lopez V., L. Italian G. et al. Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003–2004 // Arch Intern Med. 2007. Vol. 167(22). P. 2431–2436.
3. SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control // N Engl J Med. 2015 Nov 9.
4. Леонова М.В. Влияние курения на эффективность кардиоваскулярных препаратов. Consilium Medicum (кардиология). 2013. № 1 С. 2–7 [Leonova M.V. Vliyaniye kureniya na effektivnost' kardiovaskulyarnykh preparatov. Consilium Medicum (kardiologiya). 2013. № 1. С. 2–7 (in Russian)].
5. Zweiten P.A. Beneficial combinations of two or more antihypertensive drugs. European Society of Hypertension Scientific Newsletter. 2003. Vol. 4(16). S. 5–20.
6. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013. Vol. 31. P. 1281–1357.
7. Wald 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. S. 290–300.
8. Рогова Н.В., Коровина Е.В., Первый Е.И. и др. Оценка рациональности фармакотерапии артериальной гипертензии в лечебных учреждениях Волгограда. Результаты четвертого этапа «Первого исследования фармакоэпидемиологии артериальной гипертензии, ограниченного Россией» (ПИФАГОР IV). Вестн. Волг-ГМУ. 2013. Т. 4(48). С. 16–19 [Rogova N.V., Korovina Ye.V., Perviy Ye.I. i dr. Otsenka ratsional'nosti farmakoterapii arterial'noy gipertenzii v lechebnykh uchrezhdeniyakh Volgograda. Rezul'taty chetvertogo etapa «Pervogo issledovaniya farmakoepidemiologii arterial'noy gipertonii, ogranichenno Rossiiyey» (PIFAGOR IV). Vestn. Volg-GMU. 2013. T. 4(48). S. 16–19 (in Russian)].
9. White W. et al. 22nd Scientific Meeting of the European Society of Hypertension. London, 2012.
10. Ernst N.E. et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure // Hypertension. 2006. T. 47. P. 352–358.
11. Adopted from ALLHAT Research Group // JAMA. 2002. Vol. 288. P. 2981–2997.

Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе

Профессор Ю.В. Котовская¹, А.В. Орлов²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ»

РЕЗЮМЕ

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность АГ среди женщин достигает 54,45%, что лишь незначительно уступает таковой у мужчин, а начиная с возраста 55–64 лет увеличивается до 74,5% и превосходит таковую у мужчин (72,3%). Именно этот возраст соответствует периоду постменопаузы — периоду от последней менструации до полного прекращения функции яичников, ведущего к дефициту эстрогенов. К прямым последствиям дефицита эстрогенов, который имеет первостепенное значение для развития АГ, относятся: снижение выработки мощных вазодилатационных и антиагрегантных факторов (оксида азота и простациклина), активация местной (тканевой) ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной системы, задержка натрия, формирование инсулинорезистентности. Нейрогуморальные изменения, связанные с менопаузой, способствуют развитию солечувствительной АГ. При определении тактики лечения АГ у женщин в постменопаузе следует придерживаться основных принципов, сформулированных в современных рекомендациях по ведению АГ. Диуретики как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами (особенно с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) являются обоснованным средством лечения таких пациенток.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, постменопауза, артериальная гипертензия у женщин, дефицит эстрогенов, диуретики, торасемид.

Для цитирования: Котовская Ю.В., Орлов А.В. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе // PMJ. 2016. № 19. С. 1312–1316.

ABSTRACT

Hypertension in postmenopausal women

Kotovskaya Yu.V.¹, Orlov A.V.²

¹ People's Friendship University of Russia, Moscow

² National Research Nuclear University (Moscow Engineering Physics Institute)

Hypertension is one of the most common cardiovascular diseases. Its prevalence in women is 54.45% and is slightly inferior to that of in men. In the over-55s, the prevalence of hypertension increases to 74.5% and is superior to that of in men (72.3%). 55–64 years are postmenopausal age (after the last menstrual period) which marks the permanent loss of ovarian functions and leads to estrogen deficiency. Estrogen deficiency which is of crucial importance for hypertension directly results in reduced production of potent vasodilators and antiplatelet factors (i.e., nitric oxide and prostacyclin), activation of local (tissue) renin-angiotensin and sympathetic systems, sodium retention, and insulin resistance. Neurohumoral changes due to menopause result in salt-sensitive hypertension. Current guidelines for hypertension include major principles of its therapy in postmenopausal women. Diuretics (single or in combination with other drugs, in particular, renin-angiotensin-aldosterone blockers) are a rational treatment strategy in these patients.

Key words: hypertension, postmenopausal period, hypertension in women, estrogen deficiency, diuretics, torasemide, Diuver.

For citation: Kotovskaya Yu.V., Orlov A.V. Hypertension in postmenopausal women // RMJ. 2016. № 19. P. 1312–1316.

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Современные данные о распространенности АГ в Российской Федерации в зависимости от пола и возраста свидетельствуют о том, что в возрасте 45–54 лет распространенность АГ среди женщин достигает 54,45%, что лишь незначительно уступает таковой у мужчин, а начиная с возраста 55–64 лет увеличивается до 74,5% и превосходит таковую у мужчин (72,3%). При этом, несмотря на то что частота приема антигипертензивных препаратов в возрастной группе 55–64 лет среди женщин достигает 78,9%, частота эффективного лечения АГ составляет лишь 34,4% [1]. Именно в этом возрасте женщина переживает наступление постменопаузы. Напомним, что постменопауза — это период от последней менструации до полного прекращения функции яичников. Длительность постменопаузы составляет 5–6 лет и может продолжаться до 65–69 лет. В настоящее время отмечается существенное увеличение продолжительности жизни женщин и, как след-

ствие, увеличение их числа в постменопаузе. Все это определяет интерес к рассматриваемой теме.

Патогенез и клинические особенности АГ у женщин в постменопаузе

Имеются многочисленные данные о потенциально благоприятных положительных эффектах эстрогенов на нейрогуморальные факторы, регулирующие функцию сердечно-сосудистой системы: снижение активности симпатической нервной системы и чувствительности бета-адренорецепторов, стимуляция выработки эндотелием оксида азота и простациклина, уменьшение образования ангиотензина II и экспрессии рецепторов 1-го типа к нему, снижение уровня эндотелина-1 и активности ангиотензинпревращающего фермента. Эстрогены положительно влияют на параметры гемостаза, уменьшая агрегационную активность тромбоцитов, уровень ингибитора активатора плазминогена-1, фактора Виллебранда, плазминогена, антитромбина III и фибриногена. Благоприятны эффекты эстрогенов и в отношении пока-

зателей липидного обмена: снижение липопротеидов низкой плотности и повышение липопротеидов высокой плотности. Кроме того, эстрогены увеличивают натрийурез [2–6]. Эти гормоны обладают прямым вазодилатирующим действием на артерии, в т. ч. коронарные. Накоплены данные о положительном влиянии эстрогенов на некоторые патологические процессы сосудистой стенки: снижение синтеза коллагена, уменьшение миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и экспрессии адгезивных молекул и уровня хемокинов, участвующих в миграции моноцитов в субэндотелиальный слой, снижение факторов воспаления (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α), торможение апоптоза клеток эндотелия [2–6]. Эстрогены улучшают чувствительность тканей к инсулину. Вместе с тем для эстрогенов характерен ряд эффектов, которые направлены на задержку натрия и воды в организме: рост уровня ангиотензиногена в печени с повышенным образованием ангиотензина I и II и индукцией синтеза альдостерона. Однако в физиологических условиях у здоровых женщин в детородном периоде указанным эффектам противодействует антиминералокортикоидная активность прогестерона [2–6].

С учетом сказанного выше становятся понятными последствия дефицита эстрогенов, одним из которых является повышение АД. К прямым последствиям дефицита эстрогенов, которые имеют первостепенное значение для развития АГ, относятся: снижение выработки мощных вазодилатационных и антиагрегантных факторов (оксида азота и простациклина), активация местной (тканевой) ренин-ангиотензиновой системы и симпатической нервной системы, задержка натрия, формирование инсулинорезистентности [2–6]. Инсулинорезистентность служит ключевым фактором формирования нарушений углеводного, липидного и пуринового обмена, системы гемостаза [4]. Нейрогуморальные изменения, связанные с менопаузой, способствуют развитию солечувствительной АГ.

Описанные изменения ведут к развитию метаболического синдрома, что обуславливает еще одну особенность течения АГ у этой категории пациенток и влияет на выбор антигипертензивной терапии. Развитие комплекса метаболических нарушений способствует ускорению прогрессирования ригидности аорты. Следствием этого становится рост центрального систолического и пульсового давления, оказывающего непосредственное повреждающее действие на органы-мишени, и раннее появление отраженной волны, приводящее к повышению центрального аортального систолического АД. Это увеличивает постнагрузку на левый желудочек, вызывает развитие диастолической дисфункции, а затем и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

К клиническим особенностям течения АГ у женщин в постменопаузе можно также отнести повышение краткосрочной вариабельности АД по данным суточного мониторинга, повышение ночного АД с формированием патологических вариантов суточного профиля АД типов «диппер» и «найт-пикер».

Таким образом, особенности патогенеза АГ в постменопаузе могут иметь существенное значение для приоритетных рекомендаций по немедикаментозному лечению АГ и выбору антигипертензивной терапии.

Лечение АГ у женщин в постменопаузе

Представленность женщин в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях по АГ составляет

44%, но далеко не во всех исследованиях предусматривался анализ результатов с учетом пола. Результаты анализа подгрупп в 31 рандомизированном контролируемом клиническом исследовании показали сопоставимую антигипертензивную эффективность режимов лечения у мужчин и женщин и не представили информации ни о различиях протективного эффекта, связанного со снижением АД в зависимости от пола, ни о преимуществах в пользу какого-либо класса антигипертензивных препаратов для предпочтительного назначения женщинам и мужчинам [7]. Таким образом, при определении тактики лечения АГ у женщин в постменопаузе следует придерживаться основных принципов, сформулированных в современных рекомендациях по ведению АГ [7–9]. Важны немедикаментозные методы, включая достаточные физические нагрузки, отказ от курения, снижение потребления поваренной соли, соблюдение принципов рационального питания. Для медикаментозного лечения АГ у пациенток этой группы могут применяться практически все лекарственные препараты, рекомендуемые для монотерапии или комбинированной терапии АГ: тиазидные диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны.

Применение диуретиков и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в лечении АГ у женщин в постменопаузе имеет важные патофизиологические основания, которые были описаны выше. Кроме того, в современных руководствах по АГ выражено единое мнение о необходимости комбинированной терапии у большинства пациентов с артериальной гипертензией (АГ) для достижения целевого артериального давления (АД) и невозможности суждения о резистентности АГ к антигипертензивной терапии, если в ее составе нет диуретика [2, 7–10]. Таким образом, независимо от препарата, использованного на старте лечения, у существенного числа пациентов возникает вопрос о назначении диуретика.

Для лечения АГ рекомендуются тиазидные и тиазидоподобные диуретики (ТД), которые могут быть использованы и как средство стартовой терапии, и в составе комбинированного режима лечения. Комбинация блокатора РААС с низкими дозами ТД служит рациональным выбором, эффективность которого доказана в многочисленных исследованиях. Наиболее часто используемыми и, следовательно, наиболее изученными в клинических исследованиях представителями ТД являются хлорталидон, гидрохлортиазид (ГХТ) и индапамид (в т. ч. индапамид-ретард). Каждый представитель блокаторов РААС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА) – выпускается в форме фиксированной комбинации с ТД, большинство – с ГХТ, реже – с индапамидом, и пока лишь один – азилсартана мидоксомил – доступен в качестве фиксированной комбинации с хлорталидоном. ТД неэффективны при снижении скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² – в этой ситуации требуется назначение петлевых диуретиков. Стандартные петлевые диуретики при лечении АГ обычно резервируют для больных, резистентных к традиционной терапии. Фуросемид менее эффективен, чем тиазидные диуретики. Торасемид характеризуется менее выраженным пиковым эффектом и большей, чем фуросемид, продолжительностью действия, доступен в форме с замедленным высвобождением действующего вещества, что расширяет показания для его применения при АГ.

Низкие дозы ГХТ (12,5–25 мг/сут) широко применялись в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [11–15]. Программы разработки фиксированных комбинаций блокаторов РААС с ГХТ подтвердили способность низких доз последнего увеличивать антигипертензивную эффективность иАПФ и БРА, не приводя к ухудшению профиля безопасности [16].

Индапамид и индапамид-ретард имеют обширную доказательную базу при использовании в монотерапии и как компонента комбинированного антигипертензивного режима. В аспекте темы статьи важно отметить, что индапамид-ретард целенаправленно исследовался у женщин в открытом наблюдательном исследовании и продемонстрировал высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость [17]. Исследования с использованием фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла 2 мг и индапамида 0,625 мг представили важные обоснования в пользу стратегии стартовой терапии с использованием низкодозовой фиксированной комбинации с последующим титрованием дозы обоих компонентов по сравнению со стратегией монотерапии с последовательной заменой одного класса препаратов на другой или ступенчатой терапии (начальная монотерапия с последующим добавлением второго препарата для достижения желаемого эффекта) [18]. Эффективность сочетания блокаторов РААС с индапамидом хорошо изучена в крупных РКИ с оценкой исходов [19–23].

Хлорталидон обладает обширной доказательной базой в отношении способности улучшать исходы у больных АГ как у мужчин, так и у женщин [24–29]. В отличие от ГХТ и индапамида фиксированная комбинация блокатора РААС и хлорталидона появилась недавно. Уникальность этой комбинации заключается, кроме прочего, еще и в том, что вторым ее компонентом является один из наиболее новых сартанов – азилсартана мидоксомил, для которого в рандомизированных двойных слепых исследованиях с проведением суточного мониторирования артериального давления показана более высокая эффективность в отношении снижения АД по сравнению с другими сартанами, в частности олмесартаном и валсартаном [30–32].

Петлевые диуретики по силе своего мочегонного действия превосходят ТД, но уступают им по способности снижать АД. Наиболее распространенные представители этого класса – фуросемид, торасемид и этакриновая кислота. Торасемид впервые был синтезирован в 1988 г. Зарегистрирован в России в 2006 г. в форме с немедленным высвобождением вещества, а в 2011 г. – с замедленным. Торасемид, как и все петлевые диуретики, ингибирует реабсорбцию натрия

и хлора в восходящей части петли Генле, но в отличие от фуросемида блокирует эффекты альдостерона, т. е. в меньшей степени усиливает почечную экскрецию калия, что снижает риск развития гипокалиемии. Среди петлевых диуретиков торасемид в дозе 5–10 мг/сут нашел наибольшее применение в лечении АГ в виду антигипертензивного эффекта, сопоставимого с рядом тиазидных диуретиков. Антигипертензивный эффект торасемида обусловлен снижением общего периферического сосудистого сопротивления за счет нормализации нарушений электролитного баланса, в основном – снижения содержания ионов кальция в гладкомышечном слое артерий [33]. Торасемид обладает прямыми сосудистыми эффектами, увеличивая вазодилатацию с помощью механизма, связанного с высвобождением оксида азота [34], блокирует вазоконстрикторное действие эндотелина-1 [35]. Имеются данные о способности торасемида уменьшать активность РААС и чувствительность АТ1-рецепторов ангиотензина II, препятствуя вызываемому ими спазму артерий [36]. Антиальдостероновый эффект торасемида привлекает внимание как с точки зрения усиления антигипертензивного эффекта, так и с точки зрения торможения прогрессирования поражения органов-мишеней, во многом опосредуемого действием альдостерона. Антигипертензивный эффект торасемида был подтвержден в нескольких исследованиях, в том числе в сравнении с широко используемыми тиазидными диуретиками (табл. 1) [37–42]. Необходимо отметить, что достижение целевых значений АД при длительном применении торасемида развивается медленнее, чем при применении других диуретиков, что может быть важно для пожилых пациентов, особенно тех, кто страдает сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями [41]. В то же время сравнительные РКИ демонстрируют сопоставимый с другими диуретиками антигипертензивный эффект торасемида. Торасемид метаболически нейтрален: у 3074 пациентов с АГ применение торасемида в дозах 5–10 мг/сут в течение 6 мес. не приводило к изменению уровня глюкозы, мочевой кислоты, общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП и калия [38]. При лечении АГ торасемид можно комбинировать с блокаторами РААС, ингибиторами АПФ и β-адреноблокаторами [38].

Экспертами Американской ассоциации сердца в 2008 г. торасемид рекомендован в качестве средства для лечения резистентной АГ [2]. В аспекте обсуждаемой темы эта позиция представляется особенно важной ввиду появления новых данных о большей распространенности резистентной АГ среди женщин по сравнению с мужчинами и связанном с ней неблагоприятном прогнозе. Так, был проведен анализ баз данных исследований Women Take Heart

Таблица 1. Сравнительные исследования антигипертензивной эффективности торасемида и других диуретиков

Автор, год	Доза торасемида, мг/сут. Количество больных, n	Препараты сравнения, дозы, мг/сут. Количество больных, n	Длительность лечения, нед.	Снижение АД на фоне лечения, мм рт.ст.		Достижение целевого АД, %	
				Торасемид	Контроль	Торасемид	Контроль
Spannbrucker N. et al., 1988	2,5–5, n=32	Индапамид 2,5–5, n=34	12	25/22	28/22	94	88
Reyes A. et al., 1990	2,5, n=13	ГХТ 25, n=11	19	29/22	35/23	77	91
Boelke T. et al., 1993	2,5, n=41	ГХТ 25 + Триамтерен 50, n=43	12	17/13	21/14	76	72
Achhammer I., Eberhard R., 1990	2,5–5, n=41	ГХТ 25/50 + Триамтерен 50/100, n=40	24	17/16	27/21	71	77
Boelke T. et al., 1990	2,5–5, n=72	ГХТ 25/50 + Амилорид 5–10, n=71	24	25/17	31/19	80	90

(WTH; женщины без ИБС), Women's Ischemia Syndrome Evaluation (женщины с признаками/симптомами ишемии) и International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST; женщины с ИБС и АГ). В общий анализ были включены результаты наблюдения в течение 14,3 года за 15 108 взрослыми женщинами без АГ, нерезистентной АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. на ≤ 2 -х препаратах или АД $< 140/90$ мм рт. ст. на 1–3-х препаратах) и резистентной АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. на ≥ 3 -х препаратах или на ≥ 4 -х препаратах). Распространенность резистентной АГ варьировала от 0,4% в исследовании WTH до 10,6% в исследовании INVEST. Риск смерти от любой причины был выше у женщин с резистентной АГ по сравнению с женщинами с нерезистентной АГ (ОР 1,40; 95% ДИ 1,27–1,55) или по сравнению с женщинами без АГ (ОР 2,34; 95% ДИ 1,76–3,11). Таким образом, распространенность резистентной АГ среди женщин существенно варьирует в зависимости от наличия ИБС, при этом резистентная АГ ассоциируется со значительным увеличением риска смерти от любой причины [42].

Заключение

Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе имеет ряд патофизиологических особенностей, которые важны при выборе антигипертензивной терапии. Диуретики как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами (особенно с блокаторами РААС) являются обоснованным средством лечения таких пациенток.

Литература

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. № 4. С. 4–14 [Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A. et al. Arterial'naya gipertoniya sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lecheniye i kontrol'. Po materialam issledovaniya ESSE. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2014. T. 13. № 4. S. 4–14 (in Russian)].
2. Недогода С.В. Особенности патогенеза и лечения АГ у женщин // Проблемы женского здоровья. 2007. № 1. С. 47–57 [Nedogoda S.V. Osobennosti patogeneza i lecheniya AG u zhenshchin // Problemy zhenskogo zdorov'ya. 2007. № 1. S. 47–57 (in Russian)].
3. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Морылева О.Н. Клинические особенности и лечение артериальной гипертензии у женщин // Сердце. 2004. Т. 3 (6). С. 284–289 [Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V., Moryleva O.N. Klinicheskiye osobennosti i lecheniye arterial'noy gipertonii u zhenshchin // Serdtse. 2004. T. 3(6). S. 284–289 (in Russian)].
4. Баранова Е.И. Артериальная гипертензия в постменопаузе: патогенез и подходы к терапии // Фарматека. 2009. № 12. С. 29–34 [Baranova Ye.I. Arterial'naya gipertenziya v postmenopauze: patogenez i podkhody k terapii // Farmateka. 2009. № 12. S. 29–34 (in Russian)].
5. Глезер М.Г. Артериальная гипертензия: особенности течения и лечения у женщин // Лечебное дело. 2013. № 1. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/arterialnaya-gipertoniya-osobennosti-techeniya-i-lecheniya-u-zhenshchin> (дата обращения: 28.10.2016) [Glezer M.G. Arterial'naya gipertoniya: osobennosti techeniya i lecheniya u zhenshchin // Lechebnoye delo. 2013. № 1. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/arterialnaya-gipertoniya-osobennosti-techeniya-i-lecheniya-u-zhenshchin> (data obrashcheniya: 28.10.2016) (in Russian)].
6. Архипова Л.В., Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения артериальной гипертензии у женщин // РМЖ. 2015. № 15. С. 870 [Arkhipova L.V., Gurevich M.A. Osobennosti patogeneza i lecheniya arterial'noy gipertenzii u zhenshchin // RMZ. 2015. № 15. S. 870 (in Russian)].
7. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26 [Rossiyskoye meditsinskoye obshchestvo po arterial'noy gipertonii. Vserossiyskoye nauchnoye obshchestvo kardiologov. Diagnostika i lecheniye arterial'noy gipertenzii. Rossiyskiye rekomendatsii (chetvertyy peresmotr). Sistemnyye gipertenzii. 2010. № 3. S. 5–26 (in Russian)].
8. 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(28). P. 2159–219.
9. Weber MA., Schiffrin E.L., White W.B. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension // J Hypertens. 2014. Vol. 32(1). P. 3–15.
10. Calhoun D.A., Jones D., Textor S., Goff D.C. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // Hypertension. 2008. Vol. 51. P. 1403–1419.
11. Fletcher A., Amery A., Birkenhager W. et al. Risks and benefits in the trial of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly // J Hypertens. 1991. Vol. 9. P. 225–2230.
12. Medical research council working party. Medical research council trial to treatment of hypertension in older adults: principal results // BMJ. 1992. Vol. 304. P. 405–12.
13. Wing L.M., Reid C.M., Ryan P. et al. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in elderly // N Engl J Med. 2003. Vol. 348. P. 583–592.
14. Okin P.M., Devereux R.B., Hille D.A. et al. Concomitant Hydrochlorothiazide Therapy in Hypertensive Patients is Associated with Reduced Cardiovascular Morbidity and Mortality Independent of Blood Pressure and Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy: The LIFE Study Circulation. 2008. Vol. 118. P. S886.
15. Neutel J.M., Saunders E., Bakris G.L. et al. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan / hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial // J Clin Hypertens (Greenwich). 2005. Vol. 7(10). P. 578–586.
16. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Арифон ретард в лечении женщин с артериальной гипертензией. Результаты эпидемиологического исследования АФИНА // Consilium Medicum. 2009. № 11(1). С. 21–9 [Glezer M.G., Saygитov R.T. Arifon retard v lechenii zhenshchin s arterial'noy gipertoniye. Rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniya AFINA // Consilium Medicum. 2009. № 11(1). S. 21–9 (in Russian)].

ТОРАСЕМИД
ДиуверТаблетки 5 мг и 10 мг
№20 и №60

Ещё многое предстоит успеть!



- Способствует замедлению развития фиброза миокарда¹

- Возвращает контроль артериального давления²



1. Lopez B. JACC 2004;43: 11: 2028-2035
2. Coca A. American Journal of Hypertension 15, 113A-114A (April 2002) P231

Информация предназначена для специалистов. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.

За дополнительной информацией обращаться: Общество с ограниченной ответственностью «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Вавлова, д. 35 | Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru DIUV-RU-00014-DOK-28082017

20 лет в России.
Улучшая здоровье людей,
мы делаем их счастливыми

17. Mourad J.J., Waeber B., Zannad F.M., Duru G., Andrjak M. Investigators of the STRATHE Trial. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach // J Hypertens. 2004. Vol. 22(12). P. 2379–2386.
18. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // Lancet. 2001. Vol. 358(9287). P. 1033–1041.
19. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // Lancet. 2007. Vol. 370(9590). P. 829–840.
20. Ninomiya T., Zoungas S., Neal B. et al; ADVANCE Collaborative Group. Efficacy and safety of routine blood pressure lowering in older patients with diabetes: results from the ADVANCE trial // J Hypertens. 2010. Vol. 28(6). P. 1141–1149.
21. Heerspink H.J., Ninomiya T., Perkovic V. et al. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease // Eur Heart J. 2010. Vol. 31(23). P. 2888–2896.
22. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // N Engl J Med. 2008. Vol. 358(18). P. 1887–1898.
23. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // JAMA. 1991. Vol. 265(24). P. 3255–3264.
24. Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J.A. et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group // JAMA. 1996. Vol. 276(23). P. 1886–1892.
25. Kostis J.B., Davis B.R., Cutler J. et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group // JAMA. 1997. Vol. 278(3). P. 212–216.
26. Kostis J.B., Cabrera J., Cheng J.Q. et al. Association between chlorthalidone treatment of systolic hypertension and long-term survival // JAMA. 2011. Vol. 306(23). P. 2588–2593.
27. Oparil S., Davis B.R., Cushman W.C. et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Mortality and morbidity during and after Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: results by sex // Hypertension. 2013. Vol. 61(5). P. 977–986.
28. Rahman M., Pressel S., Davis B.R. et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // Arch Intern Med. 2005. Vol. 165(8). P. 936–946.
29. White W.B., Weber M.A., Sica D. et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. Hypertension. 2011. Vol. 57(3). P. 413–420.
30. Bakris G.L., Sica D., Weber M. et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure // J Clin Hypertens (Greenwich). 2011. Vol. 13(2). P. 81–88.
31. Sica D., Bakris G.L., White W.B. et al. Blood pressure lowering efficacy of the fixed dose combination of azilsartan and chlorthalidone: a factorial study // J Clin Hypertens (Greenwich). 2012. Vol. 14(5). P. 284–292.
32. Muniz P., Fortuno A., Zalba G. et al. Effects of loop diuretics on angiotensin II-stimulated vascular smooth muscle cell growth // Nephrol. Dial. Transplant. 2001. Vol. 16. P. 14–17.
33. De Berrazuela J.R., Gonzalez J.P., de Mier I. et al. Vasodilatory action of loop diuretics: A plethysmography study of endothelial function in forearm arteries and dorsal hand veins in hypertensive patients and controls // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2007. Vol. 49. P. 90–95.
34. Fortuno A., Muniz P., Zalba G. et al. The loop diuretic torasemide interferes with endothelin-1 actions in the aorta of hypertensive rats // Nephrol. Dial. Transplant. 2001. Vol. 16. P. 18–21.
35. Fortuno A., Muniz P., Ravassa S. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats // Hypertension. 1999. Vol. 34. P. 138–143.
36. Achhammer I., Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension: Experience with torasemide // Drugs. 1991. Vol. 41(Suppl. 3). P. 80–91.
37. Baumgart P., Walger P., von Eiff M., Achhammer I. Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension // Progress in pharmacology and Clinical Pharmacology. Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag. 1990. Vol. 8. P. 169–181.
38. Spannbrucker N., Achhammer I., Metz P., Glocke M. Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension // Drug. Res. 1988. Vol. 38(1). P. 190–193.
39. Reyes A.J., Chiesa P.D., Santucci M.R. et al. Hydrochlorothiazide versus a non-diuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients; randomized and double-blind study // Progress Pharmacol. Clin. Pharmacol. Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag. 1990. Vol. 8. P. 183–209.
40. Boelke T., Piesche L. Influence of 2,5–5 mg torasemide o.d. versus 25–50 mg HCTZ/50–100 triamterene o.d. on serum parameters in elderly patients with mild to moderate hypertension // Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and clinical Application // Amsterdam: Exc. Medica. 1993. P. 279–282.
41. Achhammer I., Eberhard R. Comparison of serum potassium levels during long-term treatment of hypertension patients with 2,5 mg torasemide o.d. or 50 mg triamterene/25 mg hydrochlorothiazide o.d. // Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag. 1990. Vol. 8. P. 211–220.
42. Smith S.M., Huo T., Gong Y. et al. Mortality Risk Associated With Resistant Hypertension Among Women: Analysis from Three Prospective Cohorts Encompassing the Spectrum of Women's Heart Disease // J Womens Health (Larchmt). 2016. Vol. 25(10). P. 996–1003.

Кардиальные риски при внесердечных хирургических вмешательствах

К.М.Н. О.Н. Джигоева^{1,2}, Д.О. Орлов¹, П.В. Егоров^{1,2}, И.И. Захарова¹, С.И. Варенцов¹

¹ГБУЗ «ГКБ № 24» ДЗ г. Москвы

²ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Оценка статуса коморбидных пациентов перед оперативным вмешательством врачами терапевтического профиля представляет собой актуальную проблему, в частности проблему коллегиального взаимодействия в многопрофильном стационаре. Задача терапевта и кардиолога – определить риск планируемого вмешательства и возможные способы и методы снижения этого риска. Наличие списка обязательного планового предоперационного обследования не всегда помогает решить проблему, а иногда несет явный вред. Назначение необоснованных исследований служит субстратом конфликтных ситуаций со страховыми компаниями ввиду обнаруживаемых неоправданных затрат. Длительное обследование вызывает негативный эмоциональный фон и тревожность у пациентов, занимает значительный период рабочего времени врача. В нашей клинике разработан методический план периоперационного обследования и ведения пациентов врачом-кардиологом на основе рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и Американского кардиологического общества (ACC). Назначение тех или иных лабораторных и инструментальных методов оправдано в том случае, если иные методы диагностики не позволяют достоверно оценить состояние, значимое на предстоящий периоперационный период. В статье представлен алгоритм предоперационного обследования и коррекции терапии кардиологических пациентов, затрагиваются вопросы целесообразности «терапии моста» у пациентов перед инвазивными процедурами и хирургическими вмешательствами.

Ключевые слова: кардиальный риск, сердечно-сосудистый риск, предоперационное обследование, коморбидность, коррекция терапии, «терапия моста».

Для цитирования: Джигоева О.Н., Орлов Д.О., Егоров П.В. и др. Кардиальные риски при внесердечных хирургических вмешательствах // PMЖ. 2016. № 19. С. 1316–1320.

ABSTRACT

Cardiac risks in extracardiac surgical procedures

Dzhioeva O.N.^{1,2}, Orlov D.O.¹, Egorov P.V.^{1,2}, Zakharova I.I.¹, Varentsov S.I.¹¹ City Outpatient Department No. 24, Moscow² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Preoperative status assessment in comorbid patients performed by general practitioners is an important issue. The key issue is collective interaction between experts in multitype hospital. The aims of the physician and cardiologist are to determine the risk of future surgery and to find methods to reduce this risk. The list of obligatory routine preoperative examination does not always settle the issue and sometimes even harms. Unnecessary examinations provoke insurance company examinations due to the unjustified costs. Long examinations result in negative emotions and anxiety in patients and take a lot of doctor's time. We developed a methodical plan of perioperative examination performed by a cardiologist based on the recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) and American College of Cardiology (ACC). Laboratory and instrumental tests are reasonable when other diagnostic techniques do not provide reliable assessment of the status in terms of perioperative period. The paper addresses the algorithm of preoperative examination and therapy correction in cardiologic patients and the value of bridging treatment before invasive procedures and surgeries.

Key words: cardiac risk, cardiovascular risk, preoperative examination, comorbidity, therapy correction, bridging treatment.

For citation: Dzhioeva O.N., Orlov D.O., Egorov P.V. et al. Cardiac risks in extracardiac surgical procedures //RMJ. 2016. № 19. P. 1316–1320.

Работа в многопрофильном стационаре подразумевает работу междисциплинарной команды. Коморбидность, особенно у пациентов старшей возрастной группы, встречается очень часто и вызывает определенные трудности в планировании лечения. К сожалению, самоконтроль пациента, имеющего несколько хронических заболеваний, – трудно выполнимая задача. Оценка статуса коморбидных пациентов перед оперативным вмешательством врачами терапевтического профиля представляет собой актуальную проблему, в частности проблему коллегиального взаимодействия в многопрофильном стационаре. Эмпирически сложилось, что каждому пациенту перед хирургической манипуляцией необходимо получить заключение о соматическом статусе. Основываясь на нашем клиническом опыте, хотелось бы подчеркнуть, что так называемое «разрешение на операцию» врач-терапевт или кардиолог, по сути, дать не может, равно как и запрет. К оперативному вмешательству есть определенные показания и противопоказания, и определяет их хирург.

Задача терапевта и кардиолога – определить риск планируемого вмешательства и возможные способы и методы снижения этого риска. Наличие списка обязательного планового предоперационного обследования не всегда помогает решить проблему, а иногда несет явный вред. Назначение необоснованных исследований служит субстратом конфликтных ситуаций со страховыми компаниями ввиду обнаруживаемых неоправданных затрат. Длительное обследование вызывает негативный эмоциональный фон и тревожность пациентов, занимает значительный период рабочего времени врача. Выявленные структурные и функциональные отклонения не всегда клинически значимы, но могут быть по-разному интерпретированы специалистами и повлечь негативные последствия. Мы считаем, что при консультации пациентов перед оперативным вмешательством врачу необходимо следовать определенному алгоритму действий, четко регламентирующему обследование и назначение терапии.

В нашей клинике разработан методический план предоперационного обследования и ведения пациентов врачом-кардиологом. В работе мы основывались на рекоменда-

циях Европейского общества кардиологов (ESC) и Американского кардиологического общества (ACC). Использование этих рекомендаций в ежедневной практике позволяет определять необходимость, целесообразность и объем исследований кардиологических пациентов, что клинически и экономически важно.

Алгоритм формирования заключения состоит из методических шагов, определяющих дальнейшую тактику. Итак, вам предстоит дать заключение относительно оперативного вмешательства у пациента. Первое, о чем необходимо знать, – экстренная или плановая операция предстоит пациенту. Если операция экстренная, то задача врача – корректировать терапию, которую получает пациент.

Если пациент получал терапию статинами, бета-блокаторами, то эти препараты следует оставить на весь периперационный период [1, 2]. Пациенту с умеренно сниженной и значительно сниженной систолической функцией левого желудочка также на весь периперационный период назначаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Если пациент получал новые оральные антикоагулянты, то их отмена производится без «терапии моста» («терапия моста», или «мост-терапия» – временная отмена пероральных антикоагулянтов при инвазивных процедурах и определенных хирургических вмешательствах с переходом на парентеральные гепарины в целях снижения риска кровотечения, без увеличения риска развития тромбоэмболических осложнений). Пациентам с механическими клапанными протезами или имеющим тяжелый стеноз левого атриовентрикулярного отверстия при отмене варфарина показан переход на гепаринотерапию. В иных случаях применения варфарина «мост-терапия» не требуется [3, 4]. У пациентов, получающих по показаниям низкие дозы аспирина, отмена препарата на периперационный период нецелесообразна [5].

Таким образом, если пациенту показана экстренная операция, задача врача – корректировать медикаментозную терапию на периперационный период в зависимости от статуса и анамнеза.

Рассмотрим ситуации плановых операций. Если врач-кардиолог консультирует пациента перед плановым хи-

рургическим вмешательством, в первую очередь необходимо ориентироваться на параметры гемодинамики. В случае появления симптомов неотложной кардиологической ситуации (острый коронарный синдром, острый аортальный синдром, острая сердечная недостаточность, значимые нарушения ритма), в срочном порядке требуется дообследование: ЭКГ, Эхо-КГ, при необходимости КТ, чреспищеводная Эхо-КГ, ангиография. У пациентов с нестабильной гемодинамикой решение о назначении сроков плановой операции принимается коллегиально, с учетом соотношения риска и пользы в каждом конкретном клиническом случае.

Как следует поступить, когда перед плановым оперативным вмешательством необходимо определить объем предоперационного обследования пациента со стабильными гемодинамическими параметрами? Здесь важно принять во внимание планируемый объем операции.

Все хирургические вмешательства делятся на три группы: низкого, среднего и высокого кардиологического риска (рис. 1) [6, 7]. Объему оперативного вмешательства должен соответствовать необходимый объем обследования. Так, в случае предстоящего вмешательства низкого риска никаких дополнительных исследований проводить не нужно. Такие манипуляции, как удаление катаракты, эндокринная тиреоидная хирургия, поверхностные манипуляции и пр., не требуют даже проведения ЭКГ. Мы понимаем, что такое мнение может быть неоднозначно воспринято коллегами. Хотелось бы подчеркнуть, что наша рекомендация касается пациента, который посетил врача сугубо для предоперационного заключения и не имеет жалоб и симптомов кардиальной патологии, значимых изменений при объективном обследовании (пальпации, перкуссии, аускультации легких и сердца), снижения сатурации, исследование которой обязательно для оценки соматического статуса.

В случае предстоящей операции среднего или высокого хирургического риска врач оценивает кардиальные факторы риска, с обязательным их перечислением в своем заключении. К этим факторам относятся:

- симптомная ИБС;
- инсульт в анамнезе;
- диагностированная ранее хроническая сердечная недостаточность;
- сахарный диабет;
- нарушение функции почек.

Риск операции	Пример процедур
Низкий (кардиальный риск менее 1%)	Эндоскопические вмешательства Поверхностные процедуры Операции при катаракте Операции на молочной железе Амбулаторные оперативные вмешательства Дентальная хирургия Эндокринная хирургия
Средний (кардиальный риск от 1 до 5%)	Абдоминальные и торакальные оперативные вмешательства Каротидная эндоартерэктомия Операции на голове и шее Операции на простате Операции на тазобедренном суставе
Высокий (кардиальный риск более 5%)	Операции на аорте и других больших сосудах Операции на периферических сосудах

Рис. 1. Риск операционного вмешательства

Наличие кардиальных факторов риска у пациента требует оценки его функционального статуса, а при необходимости – коррекции терапии и определения степени кардиального риска внесердечной операции.

Для оценки функционального статуса на первом этапе используется индекс Duke – опросник, позволяющий определить переносимость физических нагрузок, измеряемых в метаболических единицах (MET) (рис. 2) [6, 7]. Если уровень физической активности пациента по шкале Duke соответствует 10 MET, функциональный статус пациента оценивается как удовлетворительный, коррекции терапии не требуется. Если индекс Duke соответствует уровню 4 MET и ниже, пациенту необходимы ЭКГ-контроль для оценки значимых нарушений сердечного ритма и проводимости, а также включение в терапию бета-блокаторов, статинов, ингибиторов АПФ и блокаторов минералкортикоидных рецепторов при сниженной фракции выброса левого желудочка, т. к. именно препараты этих групп доказанно снижают риски интраоперационных кардиальных осложнений. В случае промежуточного значения индекса Duke пациенту целесообразно провести нагрузочное тестирование, например:

- велоэргометрию;
- тредмил-тест;
- эргоспирометрию;
- тест с 6-минутной ходьбой;
- стресс-Эхо-КГ с эргометрией;
- стресс-Эхо-КГ с добутамином.

Универсального нагрузочного тестирования не существует. Выбрать оптимальный для конкретного пациента способ оценки функционального резерва должен врач, опираясь на данные анамнеза, объективного статуса, клинических, инструментальных и лабораторных исследований. Если задачей тестирования является индукция ишемических изменений, оптимальным будет стресс-эхокардиография с эргометрией. Тест с добутамином – метод выбора диагностики жизнеспособности миокарда.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью используются различные варианты эргометрий, а также эргоспирометрия. Необходимо понимать, что у пациентов с несколькими факторами кардиального риска, когда предстоят операции среднего и, особенно, высокого хирургического риска, гораздо важнее оценка функциональных резервов внутрисердечной гемодинамики. Поэто-

MET	Уровни функциональной нагрузки	
Можете ли вы:		
1	Есть, работать на компьютере, одеваться?	1 MET
2	Спуститься на 1 этаж, передвигаться по дому, готовить?	
3	Пройти 1-2 квартала?	
4	Сгребать листья, заниматься садоводством?	4 MET
5	Пройти пролет лестницы, танцевать, ездить на велосипеде?	
6	Играть в гольф, наносить удар?	
7	Играть в одиночный теннис?	10 MET
8	Быстро подняться на 1 пролет, медленно бегать?	
9	Медленно прыгать на скакалке?	
10	Быстро плавать, бегать?	
11	Кататься на лыжах, играть в баскетбол?	
12	Быстро бегать на средние/длинные дистанции?	

Рис. 2. Оценка функционального статуса пациента (Duke index)

Рис. 3. Рекомендации по предоперационному обследованию кардиологических больных

Экстренность	Гемодинамика	Тип вмешательства	Функциональный статус	Количество кардиальных факторов риска	Эхо-КГ	ЭКГ	Стресс-тест	Бета-блокаторы	ИАПФ	Ацетилсалициловая кислота	Статины	Реваскуляризация
Экстренно					III C	IIa C	III C	I C	I C	I C	I C	III C
Планово	Нестабильная				I C	I C	III C					I C
Планово	Стабильная	Низкий риск		Нет	III B	III B	III C	III B	IIa C	IIb C	IIa B	III C
				≥1	III B	IIa B	III C	IIb B (с титрацией)	IIa C	IIb C	IIa B	III C
								III A (без титрации)				
								IIb B (с титрацией)				
								III A (без титрации)				
Планово		Средний риск	Неудовлетворительный	Нет	III B	IIb B	IIb C	IIa B (с титрацией)	I C	IIb C	IIa B	III B
								III A (без титрации)				
								IIa B (с титрацией)				
								III A (без титрации)				
Планово		Высокий риск	Неудовлетворительный	≤2	IIa C	I B	IIb B	I (с титрацией)	I C	IIb C	I B	IIb B
								III A (без титрации)				
								I (с титрацией)				
								III A (без титрации)				
				≥3	IIa C	I B	I C	I (с титрацией)	I C	IIb C	I B	IIb B
								III A (без титрации)				

му в случае планового хирургического вмешательства у таких пациентов проведение нагрузочных проб является обязательной частью предоперационного обследования [8].

Рекомендации по предоперационному обследованию кардиологических пациентов и назначение кардиологической терапии обобщены в рис. 3 [7].

Таким образом, при формировании предоперационного заключения врач должен оценить:

- кардиальные жалобы;
- кардиальный анамнез;
- наличие сахарного диабета и поражения почек;
- симптоматику;
- функциональный статус пациента.

Представляем клинические примеры применения вышеизложенного алгоритма для определения объема клинико-инструментального обследования и коррекции терапии у кардиологических пациентов перед оперативным вмешательством.

Клинический пример № 1

Пациентка Ш., 81 год. Обратилась к кардиологу в ГКБ № 24 в связи с предстоящим оперативным вмешательством по удалению катаракты ОС. Кардиальные жалобы в анамнезе и на момент осмотра отрицает. Из анамнеза известно, что в 1995 г. в поликлинике на основании ЭКГ ретроспективно установлен диагноз «постинфарктный кардиосклероз», около 5 лет назад отметила повышение АД с максимальными цифрами до 160/90 мм рт. ст. Регулярно в течение последних 3-х лет принимает лозартан 12,5 мг/сут. АД контролирует. На фоне принимаемой терапии повышение АД выше 140/90 мм рт. ст. не отмечает. При объективном обследовании: кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, температуры и влажности. Периферические отеки не выявлены. Дыхание везикулярное над всей поверхностью легких, хрипы не выслушиваются. ЧДД=13 в минуту, $SP O_2=98\%$. Тоны сердца не изменены, ритмичны, приглушены, шумы не выслушиваются. ЧСС=77 в минуту, АД=130/88 мм рт. ст. Живот в объеме не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Размеры печени и селезенки в пределах референсных значений. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В данном клиническом примере – при отсутствии жалоб и объективных признаков кардиальной патологии, стабильном положительном эффекте от принимаемой антигипертензивной терапии, низком сердечно-сосудистом риске – нет необходимости в дополнительных инструментальных методах обследования (ЭКГ, Эхо-КГ и т. д.) перед хирургическим вмешательством. Рекомендовано продолжить антигипертензивную терапию лозартаном 12,5 мг на протяжении всего периоперационного периода.

Клинический пример № 2

Пациент Б., 60 лет. Доставлен в стационар с клинической картиной острого аппендицита. Показана срочная операция. Из

анамнеза известно, что 2 мес назад перенес острый инфаркт миокарда, по поводу которого было выполнено стентирование правой коронарной артерии голометаллическим стентом. Постоянно принимает двойную дезагрегантную терапию (клопидогрел 75 мг и ацетилсалициловую кислоту 100 мг), бисопролол 2,5 мг, периндоприл 2,5 мг, аторвастатин 40 мг. На момент осмотра и в течение последних 2-х месяцев кардиальные жалобы отрицает. При объективном обследовании: ИМТ=33 кг/м², кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, температуры и влажности. Периферические отеки не выявлены. Дыхание везикулярное над всей поверхностью легких, хрипы не выслушиваются. ЧДД=16 в минуту, $SP O_2=99\%$. Тоны сердца не изменены, ритмичны, приглушены, шумы не выслушиваются. ЧСС=94 в минуту, АД=150/100 мм рт. ст. Живот в объеме не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Размеры печени и селезенки в пределах референсных значений. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В данном случае пациенту с кардиальным анамнезом необходимо экстренное оперативное вмешательство. Однако, учитывая отсутствие кардиальных жалоб, стабильную гемодинамику и адекватную терапию ишемической болезни сердца назначение дополнительных инструментальных методов обследования считаем непоказанным, за исключением ЭКГ.

Назначение тех или иных лабораторных и инструментальных методов оправдано в том случае, если иные методы диагностики не позволяют достоверно оценить состояние, значимое для предстоящего периоперационного периода. Полипрагмазия перед хирургическими манипуляциями, к сожалению, явление довольно частое, но совершенно не оправданное. Предложенный алгоритм способствует объективному и рациональному с клинической, экономической и этической точки зрения ведению больного.

Литература

1. Wetterslev J., Juul A.B. Benefits and harms of perioperative beta-blockade // Best practice & research clinical anesthesiology. 2006. Vol. 20(2). P. 285–302.
2. Winkel T.A., Schouten O., Vofite M.T. et al. The effect of statins on perioperative events in patients undergoing vascular surgery // Acta Chir Belg. 2010. Vol. 110(1). P. 28–31.
3. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Kaatz S., Becker R.C. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. BRIDGE Investigators // N Engl J Med. 2015 Aug 27. Vol. 373(9). P. 823–833.
4. Matsumoto M., Mabe K., Tsuda M., Ono M. Multicenter study on hemorrhagic risk of heparin bridging therapy for perendoscopic thromboprophylaxis // BMC Gastroenterol. 2015 Jul 28. Vol. 15. P. 89.
5. Wilson S.H., Rihal C.S., Bell M.R., Velianou J.L., Holmes D.R., Jr., Berger P.B. Timing of coronary stent thrombosis in patients treated with ticlopidine and aspirin // Am J Cardiol. 1999. Vol. 83. P. 1006–1011.
6. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. Published on August 1st, 2014.
7. ESC/ESA Guidelines on Non-Cardiac Surgery: Cardiovascular Assessment and Management // Eur. Heart J. 2014. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282.
8. Davies S.J., Wilson R.J.T. Rationalizing the use of surgical critical care: the role of cardiopulmonary exercise testing // Ed.: J.-L. Vincent. Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer, 2009. P. 445–460.

Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на суточный профиль артериального давления и инсулинорезистентность у пациентов с метаболическим синдромом

С.Н. Стрелкова¹, профессор Л.А. Кириченко², профессор К.В. Овсянников²,
С.А. Точилкина³, к.м.н. А.П. Королёв³, к.м.н. В.В. Кадышев^{1,4}

¹ГБУЗ «Городская поликлиника № 210» ДЗ г. Москвы

²ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

³Клиническая больница № 85 ФМБА России, Москва

⁴ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение эффективности комбинаций моксонидина с гидрохлортиазидом и лозартана с гидрохлортиазидом с оценкой показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), инсулинорезистентности и данных антропометрии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) II–III степени в сочетании с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы: обследовано 50 больных АГ и МС, из которых 24 принимали моксонидин с гидрохлортиазидом и 26 – лозартан с гидрохлортиазидом. До начала и через 6 мес. терапии проводили СМАД, антропометрические исследования и оценивали показатели инсулинорезистентности (ИР).

Результаты: обе комбинации обеспечивали равную эффективность в достижении целевого уровня АД. Комбинация моксонидина с гидрохлортиазидом показала, кроме антигипертензивного действия, положительное влияние на ИР и антропометрические показатели у пациентов с АГ II–III степени в сочетании с абдоминальным ожирением.

Заключение: комбинации моксонидина с гидрохлортиазидом и лозартана с гидрохлортиазидом могут быть рекомендованы для лечения больных АГ с МС. Влияние на ИР комбинации моксонидина и гидрохлортиазидов оказалось более эффективным.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, моксонидин, гидрохлортиазид, лозартан, комбинированная терапия.

Для цитирования: Стрелкова С.Н., Кириченко Л.А., Овсянников К.В. и др. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на суточный профиль артериального давления и инсулинорезистентность у пациентов с метаболическим синдромом // РМЖ. 2016. № 19. С. 1321–1324.

ABSTRACT

The effect of complex hypertension therapy on 24-hour blood pressure and insulin resistance in metabolic syndrome

Strelkova S.N.¹, Kirichenko L.L.², Ovsyannikov K.V.², Tochilkina S.A.³, Korolev A.P.³, Kadyshchev V.V.^{1,4}

¹City Outpatient Department No. 210, Moscow

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³Clinical Hospital No. 85 of the Federal Medical Biological Agency, Moscow

⁴Medical Genetic Scientific Center, Moscow

Aim. To study the efficacy of combinations of moxonidine with hydrochlorothiazide and hydrochlorothiazide with losartan in stage 2-3 hypertension and metabolic syndrome by the parameters of 24-hour blood pressure (BP) monitoring, insulin resistance, and anthropometry.

Patients and methods. 50 patients with hypertension and metabolic syndrome were enrolled in the study. 24 patients received moxonidine with hydrochlorothiazide and 26 patients received hydrochlorothiazide with losartan. 24-hour BP monitoring, anthropometry, and the assessment of insulin resistance were performed before and 6 months after the treatment.

Results. Both combinations demonstrated similar efficacy in terms of target BP levels. In addition, moxonidine + hydrochlorothiazide improved insulin resistance and anthropometric parameters in patients with stage 2-3 hypertension and abdominal obesity.

Conclusions. Combinations of moxonidine with hydrochlorothiazide and hydrochlorothiazide with losartan can be recommended for hypertension and metabolic syndrome. The effect of moxonidine + hydrochlorothiazide on insulin resistance is superior to that of hydrochlorothiazide + losartan.

Key words: metabolic syndrome, hypertension, insulin resistance, moxonidine, hydrochlorothiazide, losartan, complex therapy.

For citation: Strelkova S.N., Kirichenko L.L., Ovsyannikov K.V. et al. The effect of complex hypertension therapy on 24-hour blood pressure and insulin resistance in metabolic syndrome // RMJ. 2016. № 19. P. 1321–1324.

Введение

Интерес врачей и исследователей к проблеме метаболического синдрома (МС) неуклонно растет, что обусловлено его высокой распространенностью и риском развития сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых событий, поражения органов-мишеней и значительного снижения качества и продолжительности жизни [1].

Понятие «метаболический синдром» включает в себя увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину с развитием гиперинсулинемии (ГИ), которая, в свою очередь, является пусковым фактором целого каскада нарушений, приводящих к стойкому повышению артериального давления (АД) [2–5].

При хронической ГИ возникает активация центров симпатической нервной системы (СНС), с последующим усилением нисходящей афферентации, приводящей к увеличению частоты сердечных сокращений, сердечного выброса и повышению тонуса периферических сосудов, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Помимо этого, ГИ усиливает реабсорбцию натрия и увеличивает объем циркулирующей крови с формированием объемзависимой АГ, что, в свою очередь, приводит к увеличению тонуса сосудов мышечного типа [6, 7].

Таким образом, необходимо отметить, что механизмы повышения АД у пациентов с метаболическим синдромом существенно отличаются от таковых у пациентов с эссенциальной АГ [8, 9].

Учитывая вышесказанное, необходимо рассмотреть вопрос о выборе антигипертензивных препаратов (АГП) способных повышать чувствительность тканей к инсулину и эффективно влиять на профиль АД [10, 11].

Применение различных комбинаций АГП у пациентов с АГ и МС эффективнее, нежели монотерапия [12].

Наиболее рациональными комбинациями АГП у больных АГ с МС принято считать: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагонисты кальция, иАПФ и агонисты имидазолиновых рецепторов, иАПФ и диуретики, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) и антагонисты кальция, АРА и диуретики [2]. Выбор какого-либо класса препаратов обусловлен в первую очередь особенностями конкретной клинической ситуации и состоянием гемодинамики [13].

В настоящее время имеется множество исследований, доказывающих эффективность влияния на ИР моксонидина — препарата из группы агонистов имидазолиновых рецепторов. Моксонидин посредством воздействия на имидазолиновые рецепторы устраняет гиперактивность СНС и снижает активность РААС. Помимо этого доказана его роль в коррекции ИР и связанных с ней метаболических нарушений [14–16].

У пациентов с АГ в сочетании с МС добиться целевых значений АД без использования диуретических средств нередко бывает затруднительно ввиду быстрого включения контррегулирующих механизмов поддержания АД при использовании других классов АГП. Анализ данных литературы свидетельствует, что тиазидные диуретики являются ведущими среди АГП, способными предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений и предотвращать развитие рефрактерности к проводимой терапии, поэтому именно их чаще всего и применяют в комбинации с другими препаратами. Использование метаболически нейтральной дозы тиазидного диуретика (гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут) является целесообразным и патогенетически обоснованным, учитывая объемзависимый механизм повышения АГ в данной клинической ситуации [17].

Одной из рациональных комбинаций, применяемых при лечении пациентов с АГ и МС, является сочетание АРА и ти-

азидного диуретика [15, 18]. Это обусловлено их способностью подавлять активность РААС. Кроме того, доказана эффективность АРА в уменьшении ИР, а также улучшении показателей углеводного, липидного и пуринового обмена [19].

В связи с вышеизложенным нами проведено сравнительное исследование эффективности двух комбинаций АГП при длительной терапии в течение 6 мес.: моксонидина с гидрохлортиазидом и лозартана с гидрохлортиазидом.

Цель исследования: изучение эффективности комбинаций моксонидина с гидрохлортиазидом и лозартана с гидрохлортиазидом с оценкой показателей СМАД и ИР у пациентов с АГ II–III степени в сочетании с МС.

Материал и методы

Исследование проведено на базе терапевтического отделения КБ № 85 ФМБА России г. Москвы, а также городской поликлиники № 210 г. Москвы.

В исследование включено 50 пациентов (25 мужчин и 24 женщины) с АД II–III степени в сочетании с МС в возрасте от 42 до 67 лет (средний возраст $55,1 \pm 5,8$ года).

Диагноз МС установлен в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов [2]. Характеристика пациентов включала обязательное наличие основного критерия — абдоминального ожирения (окружность талии (ОТ) >80 см у женщин и >94 см у мужчин) и двух дополнительных: артериальная гипертензия ($АД \geq 140/90$ мм рт. ст.); повышенный уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л; повышенный уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности $>3,0$ ммоль/л; сниженный уровень ХС липопротеидов высокой плотности $\leq 1,2$ ммоль/л; уровень глюкозы плазмы крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л; индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м². Критерии исключения: симптоматическая АГ, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе, тяжелая хроническая сердечная недостаточность, тяжелые заболевания печени и почек, сахарный диабет.

Пациенты были рандомизированы на две группы по 24 и 26 человек, методом случайной выборки. Пациенты 1-й группы получали комбинированную антигипертензивную терапию (АГТ) в индивидуально подобранных дозах, включающую моксонидин в дозе 0,2–0,6 мг/сут и гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут. Пациенты 2-й группы получали комбинацию лозартана 50 мг/сут и гидрохлортиазид 12,5 мг/сут.

Пациентам проводились: физикальный осмотр с определением антропометрических данных общеклиническое исследование, определение лабораторных критериев МС, показателей ИР (инсулин, С-пептид, индексы HOMA-IR, Caro), СМАД. Через 6 мес. наблюдения повторяли все исследования.

Критерием эффективности было стабильное снижение АД до целевого уровня ($<140/90$ мм рт. ст.). АГТ проводилась непрерывно в течение 6 мес. Пациенты в обеих группах были сопоставимы по возрасту, полу, факторам риска, сопутствующим заболеваниям.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистического пакета Statistica 10.0. Данные в таблицах приводятся как среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение ($\pm m$). Принятая значимая величина различий: $p < 0,05$; $p > 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты СМАД у пациентов на фоне терапии представлены в таблице 1.

Показатели среднесуточных значений САД и ДАД, а также «индексы времени» (ИВ) САД и ДАД, свидетельствуют о наличии АГ II степени у пациентов соответствующих групп. Как видно из таблицы, статистически значимых различий в показателях ИВ САД, ИВ ДАД, ЧСС между группами не выявлено.

За время наблюдения целевые значения АД достигнуты у 50 пациентов (100%). Переносимость примененных комбинаций АГП была в целом хорошей. На фоне АГТ моксонидином и гидрохлортиазидом наблюдается статистически значимое снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД на 15,8, 15,5 и 18,2% соответственно. Показатели среднесуточного, среднедневного и средненочного ДАД достоверно уменьшились: на 15,4, 12,3 и 14,3% соответственно.

У пациентов 2-й группы также выявлено статистически значимое снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД на 13,8, 14,4 и 17,1% соответственно. Показатели среднесуточного, среднедневного и средненочного ДАД достоверно уменьшались на 14,4, 13,1 и 17,3% соответственно.

Таким образом, на фоне 6-месячной терапии у пациентов обеих групп удалось достичь стабильного снижения АД до целевого уровня. Статистически достоверной разницы в эффективности АГТ между 1-й и 2-й группами не получено.

Изменение антропометрических данных и показателей ИР на фоне 6-месячной терапии представлено в таблице 2.

У всех исследуемых пациентов исходно отмечалось увеличение уровня базального инсулина, изменение индексов НОМА-IR и Саго, что позволяло констатировать наличие ИР. Кроме того, ИМТ в группах составил: $36,3 \pm 2,4$ кг/м² в 1-й группе и $36,5 \pm 2,6$ кг/м² во 2-й группе.

На фоне лечения через 6 мес. отмечено статистически достоверное снижение массы тела с $100,2 \pm 3,2$ до $96,43 \pm 2,3$ кг (на 8,8%); ИМТ с $36,3 \pm 2,4$ до $34,3 \pm 0,74$ (на 7,2%) и ОТ с $105,7 \pm 1,8$ до $103,6 \pm 1,3$ см (на 6,4%). У пациентов 2-й группы вышеуказанные показатели на фоне про-

водимой АГТ не претерпели статистически достоверных изменений. Одновременно с этим в 1-й группе на фоне лечения мы наблюдали статистически достоверное изменение индексов ИР: НОМА IR снизился за 6 мес. с $6,37 \pm 0,12$ до $4,12 \pm 0,5$; а индекс Саго повысился с $0,27 \pm 1,1$ до $0,32 \pm 1,5$.

Во 2-й группе статистически значимых изменений между показателями ИР до лечения и через 6 мес. на фоне лечения не получено.

В целом по воздействию на метаболические показатели (параметры ИР), а также антропометрические данные (ИМТ, масса тела, ОТ) комбинация моксонидина и гидрохлортиазида показала себя более эффективной в сравнении с комбинацией лозартана и гидрохлортиазида.

Выводы

1. Обе комбинации АГП – моксонидин и гидрохлортиазид, а также лозартан и гидрохлортиазид – одинаково эффективны по влиянию на гемодинамические параметры.

2. Антигипертензивная терапия с использованием моксонидина и гидрохлортиазида показала положительное влияние на параметры ИР, а также антропометрические данные у пациентов с АГ II–III степени в сочетании с ожирением.

Заключение

Применение АГП, модулирующих механизмы ИР, расширяет возможности рациональной коррекции всех метаболических изменений, имеющих у рассматриваемой категории пациентов, позволяет повысить комплаентность, индивидуализировать лечение, улучшить качество жизни и снизить риски сердечно-сосудистых катастроф.

Таблица 1. Динамика средних показателей СМАД у больных АГ в сочетании с МС на фоне терапии комбинацией моксонидина и гидрохлортиазида и комбинацией лозартана и гидрохлортиазида

Показатель		1-я группа (n=24) (M±m)			2-я группа (n=26) (M±m)		
		Исходно	Через 6 мес. терапии	Δ, %	Исходно	Через 6 мес. терапии	Δ, %
Сутки	САД, мм рт. ст.	160,3±4,3	135,4±3,2*	-15,8	163,3±3,3**	138,4±2,2*	-13,8
	ДАД, мм рт. ст.	93,4±3,5	77,3±4,2*	-15,4	90,4±3,5**	77,3±4,2*	-14,4
	ЧСС, уд/мин	78,7±2,2	70,7±3,2	-3,3	77,7±2,2	70,4±3,2	-4,3
	ИБ САД, %	61,1±7,0	31,5±4,1*	-49,1	65,1±7,0**	30,5±4,1*	-52,1
	ИБ ДАД, %	47,4±4,9	29,4±5,5*	-36,4	50,4±4,9**	26,4±4,1*	-36,4
	ВСАД, мм рт. ст.	17,2±2,5	15,7±2,4	-8,7	17,3±2,5	14,7±2,2	-7,7
	ВДАД, мм рт. ст.	14,1±2,2	12,3±1,9	-11,3	13,1±2,2	12,4±1,6	-11,7
День	САД, мм рт. ст.	165,2±3,5	135,4±1,7*	-15,5	164,2±3,5	138,4±1,5*	-14,4
	ДАД, мм рт. ст.	97,6±3,1	87,9±2,5	-12,3	96,5±3,1	84,7±2,4*	-13,1
Ночь	САД, мм рт. ст.	145,3±2,1	115,4±1,7*	-18,2	143,3±2,1	116,4±1,4*	-17,1
	ДАД, мм рт. ст.	87,9±3,1	72,3±1,2*	-14,3	86,9±3,1	73,1±1,3*	-17,3

Примечание. * $p < 0,05$ (в сравнении с исходным значением); ** $p > 0,05$ (между 1-й и 2-й группами); САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ВСАД – вариабельность САД; ВДАД – вариабельность ДАД; ИБ САД – индекс вариабельности САД; ИБ ДАД – индекс вариабельности ДАД; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Динамика антропометрических данных и показателей инсулинорезистентности на фоне 6-месячной терапии

Показатель	1-я группа (n=24) (M±m)		2-я группа (n=26) (M±m)	
	Исходно	Через 6 мес. терапии	Исходно	Через 6 мес. терапии
Масса тела, кг	100,2±3,2	96,43±2,3*	101±2,4	99,6±2,6
ИМТ, кг/м ²	36,3±2,4	34,3±0,74*	36,5±2,6	35,2±0,46
ОТ, см	105,7±1,8	103,6±1,3*	106,3±1,6	105,2±1,7
Инсулин, мкМЕ/мл	21,2±2,3	16,4±0,25*	20,3±2,3	19,4±2,7
Индекс НОМА-IR	6,37±0,12	4,12±0,5*	6,44±0,11	5,6±0,30
Индекс Саго	0,27±1,1	0,32±1,5	0,26±1,3	0,28±1,4

Примечание. * $p < 0,05$ (в сравнении с исходным значением).

Результаты, полученные в ходе исследования, подтверждают эффективность использования рассмотренных комбинаций АГП в лечении больных АГ II–III степени с МС.

Литература

1. Аметов А.С. Ожирение – эпидемия XXI века // Терапевтический архив. 2002. Т. 74. № 10. С. 5–7 [Ametov A.S. Ozhirenie – epidemiya XXI veka // Terapevticheskiy arhiv. 2002. T. 74. № 10. S. 5–7 (in Russian)].
2. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 6. Прил. 2. С. 1–29 [Rekomendacii ehkspertov Vserossijskogo nauchnogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma. Vtoroj peresmotr // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2009. № 6. Pril. 2. S. 1–29 (in Russian)].
3. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Толмачев В.В. Патогенетические аспекты артериальной гипертонии при метаболическом синдроме // Клиническая медицина. 2011. № 1. С. 49–51 [Simonenko V.B., Medvedev I.N., Tolmachev V.V. Patogeneticheskie aspekty arterial'noj gipertonii pri metabolicheskom sindrome // Klinicheskaya medicina. 2011. № 1. S. 49–51 (in Russian)].
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 220 с. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Korneeva O.N. Klinicheskie varianty metabolicheskogo sindroma. M.: Medicinskoje informacionnoje agentstvo. 2011. 220 s. (in Russian)].
5. Elliott W., Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // Lancet. 2010. Vol. 369. P. 201–207.
6. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность и регуляция метаболизма // Проблемы эндокринологии. 2012. № 3. С. 31–34 [Gordyunina S.V. Insulinorezistentnost' i reguljacija metabolizma // Problemy ehndokrinologii. 2012. № 3. S. 31–34 (in Russian)].
7. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика; 2004. С. 4–144 [Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolicheskij sindrom. M.: Media Medika; 2004. S. 4–144 (in Russian)].
8. Elliott W., Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // Lancet. 2010. Vol. 369. P. 201–207.
9. 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) // Journal of Hypertension. 2013. Vol. 31. P. 1281–1357.

10. Шляхто Е.В., Конради А.О. Комбинированная гипотензивная терапия – современный взгляд на проблему // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 4. С. 12–8 [Shlyaheto E.V., Konradi A.O. Kombinirovannaya gipotenzivnaya terapiya – sovremennij vzglyad na problemu // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2004. № 4. S. 12–8 (in Russian)].
11. Недогода С.В., Чалыби Т.А., Саласюк А.С. и др. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии // Медицинский совет. 2013. № 9. С. 56–64 [Nedogoda S.V., Chalyabi T.A., Salasyuk A.S. i dr. Algoritm vybora antigipertenzivnoj terapii pri metabolicheskom sindrome i arterial'noj gipertenzii // Medicinskij совет. 2013. № 9. S. 56–64 (in Russian)].
12. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26 [Nacionalnye rekomendacii po diagnostike i lecheniyu arterial'noj gipertonii (4-j peresmotr). Sistemnye gipertenzii. 2010. № 3. S. 5–26 (in Russian)].
13. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Мальто А.С. Мочевая кислота – ключевой компонент кардиоренометаболического континуума // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 4. С. 95–106 [Kobalava Zh.D., Kotoskaya Yu.V., Tolkacheva V.V., Mal'to A.S. Mochevaya kislota – klyuchevoj komponent kardioreno-metabolicheskogo kontinuumu // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2008. № 4. S. 95–106 (in Russian)].
14. Мамирбаева К.М., Мычка В.Б., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е. Метаболический синдром и антагонисты рецепторов ангиотензина II // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. № 2. С. 42–51 [Mamirbaeva K.M., Mychka V.B., Sergienko V.B., Chazova I.E. Metabolicheskij sindrom i antagonisty receptorov angiotenzina II // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2007. № 2. S. 42–51 (in Russian)].
15. Martin U., Hill C., O' Mahony D. Use of moxonidine in elderly patients with resistant hypertension // J. Clin. Pharm. Ther. 2005. Vol. 30(5). S. 433–437.
16. Минущкина О.Л., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Агонисты имидазолиновых рецепторов: применение в клинической практике // Фарматека. 2002. № 7/8. С. 42–47 [Minushkina O.L., Zateishnikov D.A., Sidorenko B.A. Agonisty imidazolinovykh retseptorov: primeneniye v klinicheskoy praktike // Farmateka. 2002. № 7/8. S. 42–47 (in Russian)].
17. Лекарства в практике кардиолога / под ред. В.Н. Хирманова. М.: Рид, 2010. С. 153–154 [Lekarstva v praktike kardiologa / pod redakciej V.N. Hirmanova. M.: Rid, 2010. S. 153–154 (in Russian)].
18. Alderman M., Aiyer K.J. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan // Curr Med Res Opin. 2004. Vol. 20(3). P. 369–379.
19. Vitale C., Mercuro G., Castiglioni C. et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome // Cardiovascular Diabetology. 2005. Vol. 4. P. 6–11.

Конгресс Европейского общества кардиологов (ESC)

В начале осени 2016 г. в Риме прошел Конгресс ESC, на котором были представлены новые данные обширной исследовательской программы и результаты исследований реальной клинической практики из разных стран, вновь подтвердившие высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности перорального ингибитора Ха-фактора Ксарелто® (ривароксабан) компании Байер.

Х-TRA – первое проспективное международное исследование нового перорального антикоагулянта (НОАК) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и наличием тромбов в левом предсердии (ЛП)/ушке левого предсердия (УЛП), идентифицированных с помощью чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭхоКГ) [1]. В исследование было включено 60 пациентов с ФП или трепетанием предсердий, 76,7% из которых до этого не получали антикоагулянтов, у остальных антикоагулянтная терапия рассматривалась как неоптимальная. 76,6% пациентов имели постоянную или персистирующую форму ФП. Очень важно, что в этом исследовании исходы оценивались как минимум двумя независимыми экспертами, которые не были осведомлены о том, когда была проведена ЧП ЭхоКГ – до начала лечения или после его завершения. Доля пациентов, у которых наблюдался полный лизис или уменьшение тромбов в размерах, составила 60,4% (95% ДИ: 0,46–0,74). За период лечения (6 нед.) и последовавший за ним период

наблюдения (30 дней) у пациентов не было зарегистрировано ни одного случая больших кровотечений и тромбозов/эмболических осложнений. Авторы исследования делают заключение, что показатели эффективности Ксарелто® (ривароксабана) у пациентов с наличием тромбов в ЛП/УЛП сопоставимы с данными, полученными для антагонистов витамина К. Представленные результаты позволяют рассматривать ривароксабан как опцию для лечения пациентов с ФП и тромбами в ЛП/УЛП.

Данные крупномасштабного проспективного наблюдательного исследования ХАРАСС [2], реализуемого Байер по просьбе регуляторных органов Японии в качестве пострегистрационного исследования, подтверждают высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности ривароксабана (которые были доказаны в клинических исследованиях III фазы ROCKET AF и J-ROCKET AF [3, 4]) в повседневной клинической практике у пациентов с неклапанной ФП, которым впервые была назначена терапия ривароксабаном в 1415 центрах Японии. В исследовании

XAPASS частота любых кровотечений на фоне терапии Ксарелто® (ривароксабаном) была низкой и составила 4,84 на 100 пациенто-лет, при этом частота больших кровотечений была 1,02 на 100 пациенто-лет, а частота внутричерепных кровотечений (ВЧК) составила 0,43 на 100 пациенто-лет. Частота комбинированной конечной точки, включающей инсульт, системную эмболию и инфаркт миокарда, составила 1,35 на 100 пациенто-лет, тогда как частота инсульта – 0,90 на 100 пациенто-лет.

Кроме того, были представлены данные анализа 57 498 пациентов (7273 в группе ривароксабана и 50 225 в группе варфарина) с неклапанной ФП из национальных регистров Швеции [5]. Шведские национальные регистры (регистр назначений, регистр пациентов, регистр причин смерти и регистр LISA [лонгитудинальная интегрированная база данных медицинского страхования и исследований рынка труда]) использовались в этом исследовании для идентификации пациентов с диагнозом «ФП» и другими сопутствующими заболеваниями, которые получили по рецепту ривароксабан или варфарин в период с 3 октября 2012 г. по 31 декабря 2014 г.

В этом исследовании сравнивалась частота больших кровотечений при применении ривароксабана и варфарина у пациентов с неклапанной ФП, ранее не получавших пероральные антикоагулянты. Результаты показали отсутствие разницы в частоте больших кровотечений на фоне терапии ривароксабаном и варфарином (3,40 и 3,32 на 100 пациенто-лет соответственно; ОР (отношение рисков) 0,89; 95% ДИ 0,73–1,10). В то же время частота ВЧК в группе ривароксабана была статистически значимо меньше по сравнению с таковой в группе варфарина (0,62 и 0,88 эпизода кровотечения на 100 пациенто-лет соответственно; ОР 0,63; 95% ДИ 0,40–0,99). Представленные результаты полностью согласуются с данными исследования ROCKET AF и подтверждают преимущество Ксарелто® (ривароксабана) по безопасности в сравнении с варфарином в реальной клинической практике.

Помимо этого, на Конгрессе ESC 2016 были представлены обновленные результаты исследования REVISIT-US, ретроспективного анализа страховых заявок, выполненного с использованием базы данных US Market Scan [6]. В этом исследовании оценивались эффективность и безопасность ривароксабана, апиксабана и дабигатрана в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП, которым впервые назначена антикоагулянтная терапия, в условиях реальной клинической практики. Результаты исследования REVISIT-US изначально были представлены на проходившем в этом году конгрессе Европейского общества нарушений сердечного ритма (ECAS) и показали, что в условиях реальной клинической практики ривароксабан по сравнению с варфарином характеризуется меньшей частотой ишемического инсульта (снижение относительного риска на 29%, $p > 0,05$) и статистически значимым снижением относительного риска частоты ВЧК на 47%. При анализе комбинированной конечной точки, сочетающей ВЧК и ишемический инсульт, использование ривароксабана сопровождалось статистически значимым снижением относительного риска этого показателя на 39% по сравнению с варфарином [7]. При идентификации этих исходов в ме-

дицинской документации для уменьшения вероятности систематической ошибки, был использован валидизированный алгоритм, учитывающий только первичные (основные) диагнозы. По результатам проведенного дополнительного анализа REVISIT-US ривароксабан оказался единственным из 3-х изучаемых в этом исследовании НОАК, терапия которым сопровождалась статистически значимым снижением риска комбинированной конечной точки ишемический инсульт + ВЧК [6].

«Исследования, проводимые в условиях реальной практики, имеют ключевое значение для оценки эффективности лекарственного препарата у обычных пациентов. Но нам важно соблюдать осторожность при интерпретации результатов, т. к. не все исследования реальной практики были организованы одинаковым способом, – говорит Крейг Колеман, профессор отделения фармацевтической практики Коннектикутского университета, США. – Вдохновляет, когда видишь, что результаты наблюдательных исследований разных типов продолжают подтверждать высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности ривароксабана среди пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, наблюдаемых в условиях повседневной практики».

«Компания Байер продолжает инвестировать средства в проведение исследований реальной практики, которые предоставляют дополнительную информацию, выходящую за рамки рандомизированных клинических исследований. В действительности, программа клинических исследований по ривароксабану на 50% состоит из исследований реальной клинической практики», – говорит д-р Майкл Девои, глава отдела по медицинским вопросам и фармакобезопасности фармацевтического подразделения Байер. «Так как ценность данных реальной практики по ривароксабану непрерывно возрастает, наиболее свежие данные реальной практики дополняют результаты рандомизированных клинических исследований и дают врачам уверенность при использовании ривароксабана в повседневной клинической практике».

Литература

1. Lip G.Y.H., Hammerstingl C., Marin F. et al. Left Atrial Thrombus Resolution in Atrial Fibrillation or Flutter: Results of a Prospective Study with Rivaroxaban (X-TRA) and a Retrospective Observational Registry Providing Baseline Data (CLOT-AF). American Heart Journal, published online May 17th, 2016.
2. Ikeda T. et al. XAPASS: Evidence of Safety and Effectiveness in Japanese Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation under Real-World Clinical Practice. Oral Presentation at ESC Congress 2016.
3. Hori M., Matsumoto M., Tanahashi N. et al. Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients with Atrial Fibrillation – The J-ROCKET AF Study. Circulation 2012. Vol. 76(9). P. 2104–2111.
4. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation NEJM. 2011. Vol. 365. P. 883–891.
5. Leif Friberg. Major Bleeding among Patients with Atrial Fibrillation treated with Rivaroxaban or Warfarin in Sweden. Poster Presentation at ESC Congress 2016.
6. Coleman C. et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. Poster Presentation at ESC Congress 2016.
7. Coleman C.I. et al. Real-world Evidence on Stroke prevention In patients with aTtrial Fibrillation in the United States (REVISIT-US) [Presentation at ECAS 2016] Available at: http://clinicaltrialresults.org/Slides/REVISIT_US_Slides.pptx.



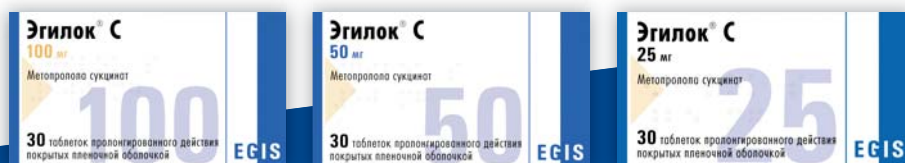
метопролола сукцинат



- Для плановой терапии больных с ИБС и АГ¹
- Включен в современные рекомендации по лечению ХСН²

1. Краткая инструкция по медицинскому препарату Эгиллок® С. Регистрационное удостоверение ЛП-001351. Торговое название препарата: Эгиллок® С. Международное непатентованное название: метопролол. Лекарственная форма: Таблетки, 25, 50 и 100 мг по 30 в упаковке. **Фармакотерапевтическая группа:** Бета-адреноблокатор селективный. **Показания к применению:** артериальная гипертензия; стенокардия; стабильная ХСН с наличием клинических проявлений (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) и нарушением систолической функции левого желудочка (в качестве вспомогательной терапии к основному лечению ХСН); снижение смертности и частоты повторного инфаркта после острой фазы инфаркта миокарда; нарушения сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, снижение частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах; функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией; профилактика приступов мигрени. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Эгиллок® С предназначен для ежедневного приема один раз в сутки, рекомендуется принимать препарат утром. АГ: 50-100 мг один раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 200 мг в сутки. Стенокардия: 100-200 мг один раз в сутки. Стабильная ХСН, II ФК. Рекомендуемая начальная доза препарата первые 2 нед — 25 мг один раз в сутки. После 2 нед. терапии доза может быть увеличена до 50 мг один раз в сутки и далее удваиваться каждые 2 нед. Стабильная ХСН, III-IV ФК. Рекомендуемая начальная доза первые 2 нед — 12,5 мг (1/2 табл. по 25 мг) один раз в сутки. Через 2 нед. доза может быть увеличена до 25 мг один раз в сутки. Затем, через 2 нед. доза может быть увеличена до 50 мг один раз в сутки. Пациентам, которые хорошо переносят препарат, можно удваивать дозу каждые 2 нед. до достижения максимальной дозы 200 мг препарата Эгиллок® С один раз в сутки. Нарушения ритма сердца: 100-200 мг один раз в сутки. Поддерживающее лечение после инфаркта миокарда. Целевая доза — 100-200 мг/сут, в один (или два) приема. Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией: 100 мг один раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 200 мг в сутки. Профилактика приступов мигрени: 100-200 мг один раз в сутки. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к метопрололу, другим компонентам препарата или другим бета-адреноблокаторам; АВ блокада II и III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, пациенты, получающие длительную или курсовую терапию инотропными средствами и ЛС, действующими на бета-адренорецепторы, клинически значимая синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин), синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок, тяжелые нарушения периферического кровообращения с угрозой развития гангрены, артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.), феохромоцитома без одновременного приема альфа-адреноблокаторов; подозрение на острый инфаркт миокарда при ЧСС менее 45 уд./мин, интервал PQ более 0,24 с, САД менее 100 мм рт. ст., одновременное применение ингибиторов МАО (за исключением МАО-В ингибиторов); внутривенное введение БКК типа верапамилу; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Особые указания:** Пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, не следует вводить в/в БКК типа верапамилу. Пациентам с обструктивной болезнью легких не рекомендуется назначать бета-адреноблокаторы. В случае плохой переносимости других гипотензивных средств или их неэффективности можно назначать метопролол, поскольку он является селективным препаратом. Необходимо назначать минимально эффективную дозу, при необходимости возможно назначение бета 2-адреномиметика. В случае хирургического вмешательства следует проинформировать врача-анестезиолога, что пациент принимает Эгиллок® С. **Взаимодействия:** Следует избегать совместного применения препарата Эгиллок® С со следующими ЛС: Производные барбитуровой кислоты. Пропафенон. Верапамил. Комбинация препарата Эгиллок® С со следующими препаратами может потребовать коррекции дозы: Амлодипин. НГВС. Дифенгидрамин. Эпинефрин. Фенилпропаноламины. Хинидин. Клонидин. Рифампицин. **Побочные действия:** Препарат хорошо переносится пациентами, побочные эффекты в основном являются легкими и обратимыми. Со стороны ССС: брадикардия, ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождающаяся обмороком), похолодание конечностей, сердцебиение; периферические отеки, боли в области сердца, временное усиление симптомов сердечной недостаточности, АВ блокада I степени; кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда; другие нарушения сердечной проводимости, аритмии; очень редко — гангрена у пациентов с предшествующими тяжелыми нарушениями периферического кровообращения. Со стороны ЦНС: очень часто — повышенная утомляемость; часто — головноекружение, головная боль; нечасто — парестезии, судороги, депрессия, ослабление внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары; редко — повышенная нервная возбудимость, тревожность, импотенция/сексуальная дисфункция; очень редко — амнезия/нарушения памяти, подавленность, галлюцинации. Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, боли в области живота, диарея, запор; нечасто — рвота; редко — сухость слизистой оболочки полости рта. Со стороны печени: редко — нарушения функции печени; очень редко — гепатит. Со стороны кожных покровов: нечасто — сыпь (в виде крапивницы), повышенное потоотделение; редко — выпадение волос; очень редко — фотосенсибилизация, обострение течения псориаза. Со стороны органов дыхания: часто — одышка при физическом усилии; нечасто — бронхоспазм; редко — ринит. Со стороны органов чувств: редко — нарушения зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит; очень редко — звон в ушах, нарушения вкусовых ощущений. Со стороны скелетно-мышечной системы: очень редко — артралгия. Со стороны обмена веществ: нечасто — увеличение массы тела. Со стороны крови: очень редко — тромбоцитопения. **Передозировка:** Симптомы: при передозировке метопролола наиболее серьезными являются симптомы со стороны ССС, со стороны ЦНС и подавление легочной функции, брадикардия, АВ блокада III степени, асистолия, выраженное снижение АД, слабый периферический перфузия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок; угнетение функции легких, апноэ, а также повышенная утомляемость, нарушение сознания, потеря сознания, тремор, судороги, повышенное потоотделение, парестезии, бронхоспазм, тошнота, рвота, возможен ззофагальный спазм, гипогликемия (особенно у детей) или гипергликемия; гиперкалемия; нарушение функции почек; транзиторный миастенический синдром; сопутствующий прием алкоголя, гипотензивных средств, хинидина или барбитуратов может ухудшить состояние пациента. Лечение: назначение активированного угля, в случае необходимости — промывание желудка. Симптоматическое лечение. Код АТХ: C07AB02. Срок годности. 3 года. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.

2. ISSN 1728-4651. Журнал Сердечная Недостаточность. Том 11, № 1 (57), 2010 г.



РН: ЛП-001351

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия). Представительство в России. 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ