

КАРДИОЛОГИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

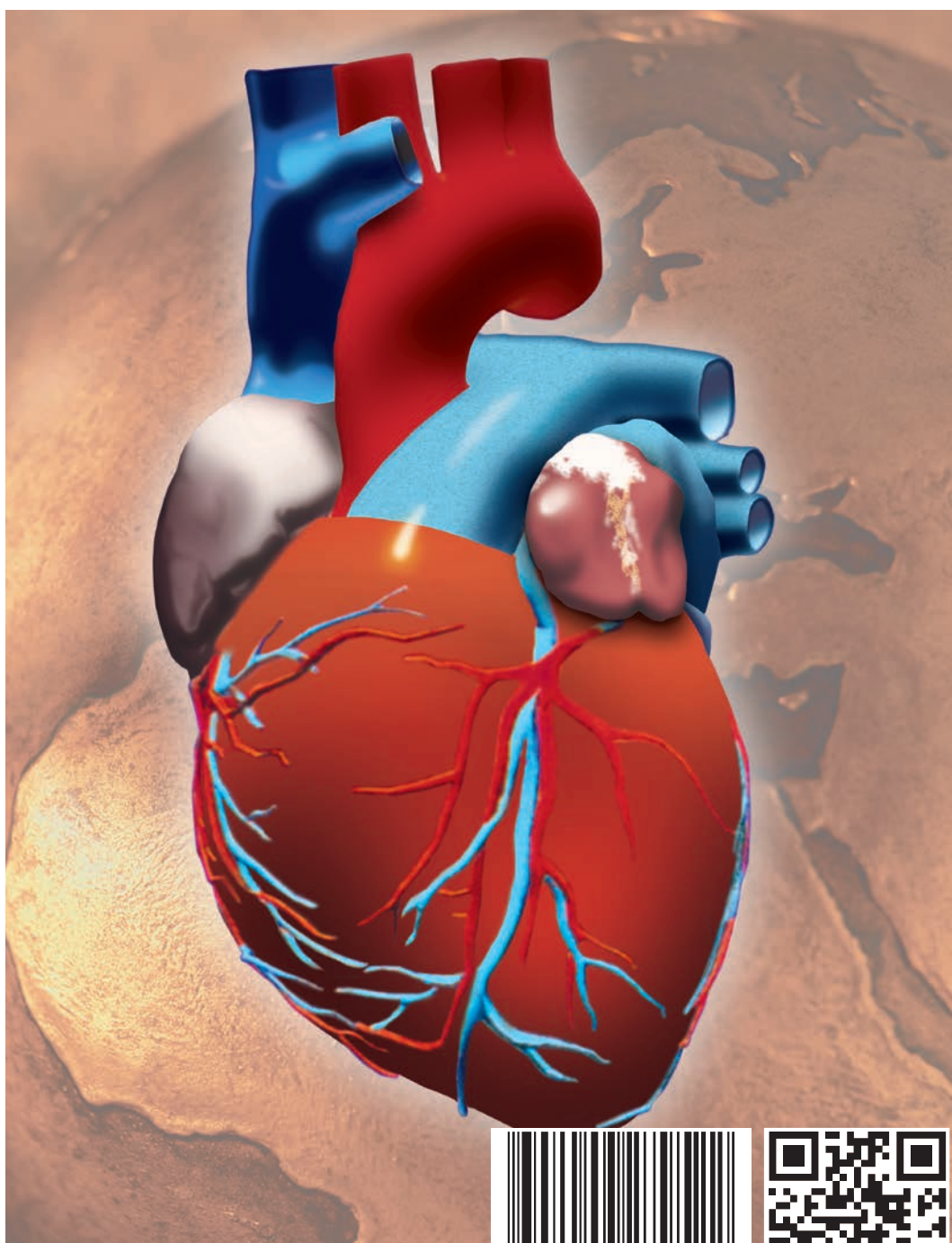
Высокая комплаентность как фактор эффективного лечения артериальной гипертонии; влияние никорандила на дисперсию интервала QT; оценка результатов реваскуляризации при остром коронарном синдроме

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Алгоритм диагностики и терапии психоэмоциональных расстройств у больных с артериальной гипертензией; снижение периоперационных кардиальных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах; клинический случай болезни Хагемана

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Ацетилсалициловая кислота в практике врача-терапевта; взаимозаменяемость лекарственных препаратов: оригинальный бисопролол или дженерик; возможности фиксированных комбинаций в снижении сердечно-сосудистого риска



Конкор®
бисопролол 2,5 - 5 - 10 мг



Конкор® AM
Бисопролол + Амлодипин



Конкор®

уменьшает тонус симпатической НС:
снижает АД и ЧСС¹:

Оригинальный
бисопролол¹

Эффективнее дженериков
в снижении ЧСС⁵

272 руб в месяц
(5 мг №50)⁴



Конкор® AM

тройной механизм действия²:
↓ тонус симпатической НС
↑ периферической вазодилатации
↓ синтеза ренина (воздействие на РААС)

Гибкая линейка²
дозировок Конкор® AM

Фиксированная комбинация²
оригинального бисопролола и амлодипина

РАЗМЕЩЕНИЕ НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

*Симпатическая НС – симпатическая нервная система

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® П N012963/01; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® AM ЛП-001137; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® КОР П N013955/01; 4. IMS, retail, 2017; 5. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(6):29-35

Конкор® (бисопролол). Регистрационное удостоверение: П N012963/01. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: бета1-адреноблокатор селективный. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»), острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром до завтрака, во время или после него. Не разжевывать, не растирать в порошок. Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия. Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. Обычно начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендованная начальная доза составляет 1,25 мг 1 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. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. ПОВЕНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Со стороны сердечно-сосудистой системы – очень часто: брадикардия (у пациентов с ХСН). Со стороны пищеварительной системы – часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Со стороны нервной системы – часто: головное головокружение, головная боль. Общие нарушения – часто: астения (у пациентов с ХСН), повышенная утомляемость. Центральная нервная система – часто: головное головокружение, головная боль. У пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Не прерывайте лечение препаратом Конкор® резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. На начальных этапах лечения препаратом Конкор® пациенты нуждаются в постоянном наблюдении. Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях: тяжелые формы ХОБЛ и нетяжелые формы бронхиальной астмы, сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови; симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии) такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость могут маскироваться, строгая диета, проведение десенсибилизирующей терапии, AV блокада I степени, стенокардия Принцметала, нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов), псориаз (в т.ч. в анамнезе). Условия хранения: хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: по рецепту. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д. 35, Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. *Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 05 сентября 2017. Соответствует MDS Bisoprolol V.0.0. 2014May23. Конкор® AM (бисопролол+амлодипин). Регистрационное удостоверение: ЛП-001137. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гипотензивное средство комбинированное (бета1-адреноблокатор селективный + блокатор «медленных» кальциевых каналов [MHC]). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА: таблетки 5 мг + 5 мг, таблетки 5 мг + 10 мг, таблетки 10 мг + 5 мг, таблетки 10 мг + 10 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Артериальная гипертензия; замещающее лечение монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: по амлодипину: тяжелая артериальная гипотензия; шок (в т.ч. кардиогенный), нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала), гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда, обструкция выходящего отдела левого желудочка (например, клинически значимый аортальный стеноз). По бисопрололу: острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии; кардиогенный шок; атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора; синдром слабости синусового узла (СССУ); синоатриальная блокада, выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 ударов/мин), симптоматическая артериальная гипотензия; тяжелые формы бронхиальной астмы, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз. По комбинации амлодипин / бисопролол: повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь. Принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Продолжительность лечения. Долговременная терапия. Рекомендуется постепенное снижение дозы. Нарушение функции печени. У пациентов с нарушением функции печени выведение амлодипина может быть замедлено. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Нарушение функции почек. Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция режима дозирования, как правило, не требуется. Амлодипин не выводится с помощью диализа. Пациентам, подвергающимся диализу, следует назначать амлодипин с особой осторожностью. Для пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина [КК] менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Пожилые пациенты. Пожилые пациенты могут получать обычные дозы препарата. Осторожность требуется только при увеличении дозы. Дети. Препарат не рекомендован к применению у детей в возрасте до 18 лет ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности. Рекомендованная суточная доза – 1 таблетка определенной дозировки в день. ПОВЕНОЕ ДЕЙСТВИЕ: По амлодипину: Нарушения со стороны нервной системы – часто: сонливость, головное головокружение, головная боль (особенно в начале лечения); нарушения со стороны органа зрения – часто: нарушение зрения (в т.ч. диплопия); нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, боль в животе, диспепсия, изменение режима дефекации (в т.ч. запор или диарея); нарушения со стороны сердца – часто: ощущение сердцебиения; нарушения со стороны сосудов – часто: «приливы»; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – часто: одышка; общие расстройства и нарушения в месте введения – очень часто: периферические отеки; нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани – часто: отеки лодыжек, судороги мышц. По бисопрололу: нарушения со стороны нервной системы – часто: головная боль**, головное головокружение**, нарушения со стороны сосудов – часто: ощущение холода/одышки или онемения в конечностях; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, рвота, диарея, запор; общие расстройства и нарушения в месте введения – часто: повышенная утомляемость**. ** Особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Не прерывайте лечение препаратом Конкор® AM резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. По амлодипину: В период приема препарата необходимо контролировать массу тела и потребление натрия, назначение соответствующей диеты. У пациентов с сердечной недостаточностью II-IV стадии по классификации NYHA неинфекционного генеза амлодипин повышает риск возникновения отека легких, что не связано с усугублением симптомов течения ХСН. У пациентов с сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев у этих пациентов. У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и показателя AUC могут быть увеличены, рекомендации по дозированию препарата не установлены. Поэтому применение амлодипина следует начинать с низкой границы диапазона терапевтических доз и соблюдать осторожность, как в начале лечения, так и при повышении дозы. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени может возникнуть необходимость в постепенном подборе дозы и тщательном мониторинге состояния пациента. Пациентам с почечной недостаточностью амлодипин назначают в обычных дозах, так как изменения его концентрации в плазме не коррелируются со степенью почечной недостаточности, и амлодипин не диализируется. У пациентов пожилого возраста может увеличиваться T1/2 и снижаться клиренс амлодипина. По бисопрололу: Внезапная отмена бисопролола может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Бисопролол должен назначаться с особой осторожностью пациентам с артериальной гипертензией или стенокардией в сочетании с сердечной недостаточностью. У пациентов с феохромоцитомой бисопролол должен назначаться только после блокады альфа-адренорецепторов (на фоне применения альфа-адреноблокаторов). Пациенты с псориазом или псориазом в анамнезе бисопролол должен назначаться только после тщательной оценки ожидаемой пользы и риска. У пациентов, подвергающихся общей анестезии, блокада бета1-адренорецепторов снижает частоту возникновения аритмии и ишемии миокарда во время проведения анестезии и интубации, а также в послеоперационный период. Рекомендуют сохранять блокаду бета1-адренорецепторов периоперационно. Перед проведением общей анестезии анестезиолог должен быть информирован о приеме пациентом бета-адреноблокаторов из-за риска взаимодействия с другими препаратами, что может привести к брадикардии, подавлению рефлекторной тахикардии и снижению рефлекса для компенсации потери крови. Если необходимо отменить бета-адреноблокатор перед хирургическим вмешательством, это должно быть выполнено постепенно и завершено примерно за 48 часов до анестезии. При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно увеличение сопротивления дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета2-адреномиметиков. У пациентов с ХОБЛ применение бисопролола следует начинать с наименьшей возможной дозы, а пациентам следует наблюдать на появление новых симптомов (например, одышки, кашель, увеличение объема мокроты). Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить препарат в недоступном для детей месте! УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: по рецепту. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д. 35, Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. *Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 29 декабря 2016. Соответствует CCDS Bisoprolol/Amlodipine V.0.0 2015Oct12

РМЖ

№ 6(I), 2018

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

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

Ю.Е. Ефремова

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шиндяпина

техническая поддержка**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Адрес редакции:

105066, Москва, ул. Спартаковская, д. 16, стр. 1

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 240469

Распространяется по подписке (индекс 57972)

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 несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовПолная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции
не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ**Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 0,476**

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

29.06.2018

Содержание

ИНТЕРВЬЮ

**Высокая комплаентность как фактор
эффективного лечения артериальной гипертензии**
Ф.Т. Агеев 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Алгоритм диагностики и терапии
психозомоциональных расстройств у больных
с артериальной гипертензией**
М.Н. Дадашева, К.Н. Дадашева, Е.А. Каравашкина, Н.Ю. Тараненко,
Р.В. Горенков, В.А. Круглов, Б.В. Агафонов 9**Влияние никорандила на дисперсию интервала QT
у пациентов со стабильной стенокардией,
нуждающихся в плановой ангиопластике:
тройное слепое рандомизированное
плацебо-контролируемое исследование (реферат)** 14**Оценка ранних результатов реваскуляризации
у больных с острым коронарным синдромом
без подъема сегмента ST с поражением
проксимальной трети передней нисходящей артерии,
включая изолированные и мультисосудистые стенозы**
А.Н. Колупаев, С.В. Мальчикова 19

ОБЗОРЫ

**Ацетилсалициловая кислота
в практике врача-терапевта**
В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш 25**Актуальные вопросы взаимозаменяемости
лекарственных препаратов:
оригинальный бисопролол или воспроизведенные
лекарственные средства (дженерики)?**
М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева 29**Современные принципы снижения
периоперационных кардиальных осложнений
при внесердечных хирургических вмешательствах**
О.Н. Джиоева, Д.О. Орлов, Е.В. Резник,
И.Г. Никитин, Г.В. Родоман 33**Роль антиагрегантов и статинов
в снижении сердечно-сосудистого риска:
возможности фиксированных комбинаций**
Ю.А. Карпов 42

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

**Редкий клинический случай болезни Хагемана
у пациентки кардиологического отделения**
В.А. Ахмедов, В.М. Шадевский, А.Н. Судакова,
О.В. Гаус, С.О. Гудалов, А.В. Шустов 46

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, 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 редколлекцией, 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, обзоров, 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. Рекомендуются 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 <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. 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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., профессор, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Древаль А.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Заплатников А.А., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логутова Л.С., профессор, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., профессор, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минушкин О.Н., профессор, ФГБУ ДПО ЦГМА, Москва

Олисова О.Ю., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Пирадов М.А., академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свиштушкин В.М., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Чичасова Н.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Яковлев С.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Антифонов М.Б., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Кемерово

Бельская Г.Н., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Гепле Н.А., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Игнатова Г.Л., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., профессор, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., профессор, МКНЦ ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, Москва

Шляпников С.А., профессор, ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Уважаемые коллеги!

Перед вами очередной номер «РМЖ «Кардиология», который посвящен одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии — профилактике и лечению атеросклероза и его главного клинического проявления — ишемической болезни сердца (ИБС), а также ряду смежных проблем. Эта тема приобрела особую актуальность в свете последних решений президента и правительства РФ об увеличении уже в ближайшей перспективе средней продолжительности жизни россиян до уровня ведущих европейских стран, а без снижения смертности от ИБС достижение этой цели невозможно.

Неслучайно в номере опубликован обзор последних европейских и российских рекомендаций по применению статинов и ацетилсалициловой кислоты в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Это крайне актуальная тема, поскольку статины и антиагреганты входят в число основных средств первичной и вторичной профилактики жизнеугрожающих осложнений атеросклероза. С этой статьей перекликается работа, посвященная разработке алгоритма профилактики атеротромботических осложнений ИБС. Знание и четкое следование рекомендациям профилактики осложнений ИБС являются залогом успешного лечения этой категории больных. Однако соблюдение рекомендаций по ведению больных ИБС в отечественной практике оставляет желать лучшего. Одной из причин неисполнения общепринятых правил является недостаточная приверженность больных назначенной терапии, что рассмотрено в одной из статей номера. Низкая приверженность лечению в ряде случаев может быть обусловлена психическим статусом пациента. Поэтому логичным представляется то, что одна из статей номера посвящена применению психотропных средств у больных артериальной гипертензией и ИБС.

В этом номере наряду со статьями отечественных специалистов представлен реферат по материалам статьи зарубежных авторов о влиянии никорандила на дисперсию зубца QT у пациентов со стабильной стенокардией. Данная публикация представляет особый интерес и знакомит читателя с необычными свойствами не столь часто применяемого российскими врачами антиангинального препарата.

В ряде случаев преградой для использования того или иного оригинального лекарственного средства наряду с недостаточными сведениями о нем является его стоимость. Поэтому появление доступных по цене дженериков популярных и эффективных антиангинальных препаратов является одним из способов преодоления этой проблемы. Но всегда ли оригинальный препарат можно заменить дженериком? О том, как не ошибиться в этой ситуации и сделать верный выбор, идет речь в одной из статей этого номера «РМЖ».

В двух статьях рассматриваются конкретные случаи из практики кардиолога. В одной из них авторы знакомят нас с редким заболеванием, связанным с генетическим дефектом XII фактора (фактора Хагемана) свертывающей системы организма. Тема другой статьи — оценка эффективности лечения (реvascularизации) не редкого среди больных с острым коронарным синдромом без подъема ST поражения проксимальной трети передней нисходящей артерии, включая изолированные и мультисосудистые стенозы. Оба случая учат врача внимательному отношению к «мелочам» и деталям, которые могут стать определяющими при диагностике и выборе тактики лечения.

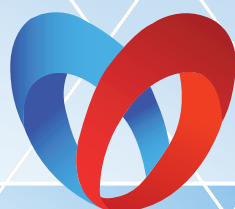
Внимательность к деталям особенно важна при принятии решений в «смежных» ситуациях, например, когда речь заходит о безопасности кардиологических больных, подвергающихся внесердечному хирургическому вмешательству. Этой теме посвящена отдельная статья, знакомство с которой крайне полезно, поскольку именно за кардиологом подчас остается последнее слово при решении вопроса о проведении или запрете внесердечной операции.

В целом данный номер «РМЖ» характеризует его многосторонность: от официальных рекомендаций до индивидуального опыта и случаев из клинической практики, от генетических исследований до простых клинических приемов. Надеемся, что эти публикации о ряде актуальных вопросов будут полезны не только кардиологам, но и терапевтам и врачам других специальностей, работающим с кардиологическими больными.

От имени редакции «РМЖ» выражаю искреннюю благодарность авторам представленных материалов.



Главный редактор «РМЖ «Кардиология»,
доктор медицинских наук, профессор **Файль Таипович Агеев**



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

www.scardio.ru



Высокая комплаентность как фактор эффективного лечения артериальной гипертензии

Интервью с д.м.н., профессором Ф.Т. Агеевым, главным научным сотрудником отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Редактор «PMЖ»: Какова распространенность артериальной гипертензии на сегодняшний день и в чем опасность этого заболевания?

Ф.Т. Агеев: Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной около 900 тыс. смертей в России ежегодно, что составляет порядка 48% от всех причин смерти наших граждан. Артериальная гипертензия (АГ) занимает лидирующие позиции среди заболеваний сердечно-сосудистой системы и в амбулаторной практике служит наиболее частой среди неинфекционных заболеваний причиной обращения к врачу [1, 2]. АГ — это величайшая в истории человечества неинфекционная пандемия, главная причина сердечно-сосудистых осложнений и смертности. В российской популяции распространенность АГ среди мужчин несколько выше, чем у женщин: в некоторых регионах она достигает 47%, тогда как среди женщин — около 40%. АГ является ведущим фактором риска развития ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных заболеваний (хроническая болезнь почек) [3, 4].

Редактор «PMЖ»: От чего зависит успех лечения гипертонической болезни?

Ф.Т. Агеев: Основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития осложнений. Для достижения этой цели необходимы снижение артериального давления (АД) до целевых уровней, коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение и др.), предупреждение/замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение выраженности (регресс) поражения органов-мишеней, а также лечение имеющихся ССЗ, цереброваскулярных и почечных заболеваний. Для лечения АГ рекомендуется использовать пять основных классов антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)), блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция, АК), бета-адреноблокаторы (ББ) и диуретики [3, 5, 6]. Но эффективность лечения АГ зависит не только от правильной и своевременной постановки диагноза и выбора оптимальной стратегии и тактики лечения, но и от соблюдения больным предписанного режима терапии. Невысокий уровень приверженности лечению (комплаентности) при проведении гипотензивной терапии опасен тем, что при нерегулярном приеме препаратов возможно развитие неконтролируемой АГ. Отсутствие приверженности антигипертензивной терапии приводит к увеличению риска развития инфаркта миокарда и инсульта. Для повышения уровня комплаентности необходим целый ком-

плекс мер, которые могли бы привести к более четкому соблюдению пациентом врачебных рекомендаций. Подобное повышение уровня комплаентности могло бы позволить снизить риск смерти от гипертензии и ее осложнений [7–11].

Редактор «PMЖ»: Как выбрать правильную медикаментозную терапию для пациента с гипертензией?

Ф.Т. Агеев: Как указано в Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ, на выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются: наличие у больного факторов риска; поражения органов-мишеней; ассоциированные клинические состояния, поражения почек, метаболический синдром, сахарный диабет; сопутствующие заболевания, при которых необходимо назначение или ограничение применения АГП различных классов; предыдущие индивидуальные реакции больного на препараты различных классов; вероятность взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим поводам; социально-экономические факторы, включая стоимость лечения. При выборе АГП необходимо в первую очередь оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации [12]. Данные метаанализа 354 исследований по лечению АГ, в которых проводился суточный мониторинг АД (СМАД) (в него в общей сложности было включено почти 40 000 пациентов), продемонстрировали, что БРА (сартааны) в среднем обеспечивают наибольшее снижение среднесуточного систолического АД (САД) по сравнению с другими классами АГП по данным СМАД [13]. Настойчивость пациента и приверженность назначенной антигипертензивной терапии являются ключевыми компонентами управления гипертензией. Из всех АГП при применении БРА отмечается наибольшая приверженность лечению как в течение 1 года, так и 4 лет. Эти препараты обладают наиболее благоприятным профилем безопасности и наименьшим количеством побочных эффектов [14–16].

Редактор «PMЖ»: Чем определяется эффективность БРА (сартанов) в лечении пациентов с ССЗ?

Ф.Т. Агеев: Избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) приводит к развитию множества патологических процессов и играет важную роль на всем протяжении так называемого сердечно-сосудистого континуума. В начале этого континуума повышение активности РААС приводит к развитию АГ, затем — к поражению органов-мишеней АГ (сосуды, сердце, головной мозг, почки). Все это ведет к развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как инфаркт миокарда и инсульт. У пациентов, перенесших инфаркт, повышенная активность РААС вызывает ремоделирование миокарда и в конечном итоге

развитие дисфункции левого желудочка, хронической сердечной недостаточности. Итогом всех этих процессов становится смерть от ССЗ. Антагонисты рецепторов ангиотензина позволяют блокировать негативные эффекты избыточной активации РААС на всех этапах сердечно-сосудистого континуума [14–18].

Редактор «PMJ»: Какие препараты способны снижать эффекты гиперактивации РААС?

Ф.Т. Агеев: В настоящее время для коррекции активности РААС используют следующие группы препаратов: ИАПФ, БРА (сартаны), ББ, диуретики и прямые ингибиторы ренина. Впервые синтезированные в 1971 г. блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) сегодня — это один из современных и наиболее динамично развивающихся классов. В основе механизма их действия — подавление активности ангиотензина II. БРА селективно предотвращают стимуляцию рецепторов AT₁, с которыми связано большинство отрицательных эффектов ангиотензина II. В повседневной клинической практике используются такие сартаны, как лозартан, валсартан, кандесартан, телмисартан, азилсартан и некоторые другие. При этом степень сродства к рецепторам ангиотензина II 1 типа у препаратов данной группы различна и в порядке убывания выглядит так: азилсартан > олмесартан > кандесартан > эпросартан > валсартан > лозартан [14–18].

Редактор «PMJ»: Какими фармакологическими характеристиками обладает блокатор рецепторов ангиотензина II кандесартан?

Ф.Т. Агеев: Кандесартан — селективный антагонист рецепторов ангиотензина II 1 типа. В результате блокирования AT₁-рецепторов ангиотензина II происходят дозозависимое повышение активности ренина, концентрации ангиотензина I, ангиотензина II и снижение концентрации альдостерона в плазме крови. Стах в плазме крови достигается в течение 3–4 ч. Концентрация в плазме возрастает линейно при увеличении дозы в терапевтическом интервале (до 32 мг). Объем распределения (V_d) — 0,13 л/кг. Связывание с белками плазмы — 99,8%. Незначительно метаболизируется в печени (20–30%) при участии CYP2C с образованием неактивного метаболита. Конечный T_{1/2} — 9 ч. Не кумулирует. Общий клиренс — 0,37 мл/мин/кг, при этом почечный клиренс — около 0,19 мл/мин/кг. Кандесартан выводится почками (путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции): 26% — в виде кандесартана и 7% — в виде неактивного метаболита; с желчью — 56% и 10% соответственно. После однократного приема в течение 72 ч выводится более 90% дозы. Степень сродства к рецепторам ангиотензина II 1 типа, а также данные, что кандесартан имеет больше участков связывания AT₁-рецепторов с молекулами ангиотензина II по сравнению с лозартаном и валсартаном, определяют гипотензивную и органопротективную активность кандесартана [14–17, 19–23].

Редактор «PMJ»: Какова эффективность кандесартана у пациентов с АГ? Проводились ли сравнительные исследования эффективности и безопасности кандесартана с другими гипотензивными препаратами?

Ф.Т. Агеев: Эффективность, безопасность и хорошая переносимость кандесартана у пациентов с АГ были показаны в нескольких крупных международных исследованиях.

Сравнение первых четырех появившихся в клинической практике БРА, а также отношения между дозой и антигипертензивным эффектом лозартана, валсартана, ирбесартана и кандесартана представлены в обзоре D. Elmfeldt et al. [24], где оценивались данные, полученные из отчетов по оценке FDA соответствующей информации о новых лекарственных препаратах. Были проанализированы все доступные на тот момент рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые параллельные групповые исследования для взрослых мужчин и женщин с первичной гипертензией от легкой до умеренной. Отобранные исследования были включены в метаанализ зависимости доза/эффект для каждого препарата по показателю изменения диастолического артериального давления (ДАД). Данный метаанализ показал, что кандесартан способен снижать ДАД значительно больше, чем валсартан, лозартан и ирбесартан в рекомендуемых дозах. Следовательно, различия в эффективности между различными блокаторами AT₁-рецепторов действительно существуют, и это должно учитываться при выборе БРА при лечении больных гипертензией с целью наилучшего контроля за АД [24].

Интерес вызывает оригинальное по дизайну исследование TROPHY [25]: первый и единственный на данный момент научный опыт применения антигипертензивных средств у больных с так называемой предгипертензией. Предгипертензия (высокое нормальное АД по классификации Российского кардиологического общества / Российского медицинского общества по артериальной гипертензии) считается предшественником гипертензии 1-й стадии и предиктором чрезмерного сердечно-сосудистого риска. Основной вопрос, на который ответили исследователи: возможно ли при своевременной рациональной гипотензивной фармакотерапии предгипертензии предотвратить гипертензию или временно отложить развитие гипертензии 1 стадии. В исследование были включены участники с повторными измерениями САД от 130 до 139 мм рт. ст. и ДАД 89 мм рт. ст. или ниже, которым назначался на 2 года кандесартан или плацебо на фоне немедикаментозного лечения, а затем на 2 года плацебо для всех групп. В общей сложности 409 участников получали случайным образом терапию кандесартаном. В течение первых 2 лет гипертоническая болезнь развивалась у 154 участников из группы плацебо-контроля и у 53 из группы получавших кандесартан (относительное снижение риска — 66,3%, p<0,001). Через 4 года гипертензия развивалась у 240 участников группы плацебо-контроля и у 208 из группы кандесартана (относительное снижение риска — 15,6%; p<0,007). Серьезные побочные эффекты отмечались у 3,5% участников, получавших кандесартан, и 5,9% пациентов, получавших плацебо. Таким образом, было показано, что в течение 4 лет у большинства участников с высоким нормальным АД (предгипертензия) развивалась АГ, несмотря на немедикаментозные мероприятия, однако добавление в терапию на этапе предгипертензии кандесартана было не только безопасно и хорошо переносилось, но и снижало риск развития АГ. Эффект сохранялся даже после отмены препарата, хотя, естественно, ослабевал [25].

В двойном слепом исследовании Y. Lacourcière и R. Asmar (1999) [26] с участием более 250 пациентов сравнивался антигипертензивный эффект терапии кандесартаном 8 или 16 мг/сут и лозартаном 50 мг/сут при длительном приеме, включая пропуск дозы. Была отмечена лучшая гипотензивная эффективность кандесартана в дозе 8 и 16 мг по показателям САД и ДАД, также был отмечен

лучший контроль САД и ДАД при пропуске дозы у пациентов, получающих терапию кандесартаном. Было отмечено, что кандесартан характеризуется наиболее прочным связыванием с рецепторами к ангиотензину II подтипа I и наименьшей скоростью диссоциации от этих рецепторов [26].

Сравнение кандесартана и лозартана также представлено в исследовании S.E. Kjeldsen et al. (2010) [27]. Было проанализировано 24 943 истории болезни пациентов с диагнозом АГ в 72 центрах Швеции по конечным точкам «госпитализация» и «смерть по любым причинам». Пациенты амбулаторно получали лозартан (n=6771) или кандесартан (n=7329). В группах не было различия по показателю АД у принимающих лозартан и кандесартан. По сравнению с группой лозартана группа кандесартана имела более низкую частоту госпитализаций с диагнозом ССЗ (0,86, доверительный интервал 95% (ДИ) 0,77–0,96, p=0,0062), сердечной недостаточности (0,64, 95% ДИ 0,50–0,82, p=0,0004), сердечных аритмий (0,80, 95% ДИ 0,65–0,92, p=0,00330) и заболеваний периферических артерий (0,61, 95% ДИ 0,41–0,91, p=0,0140). Таким образом, при сходной гипотензивной эффективности кандесартан оказывал лучшее прогностическое влияние на риск госпитализации по причине обострения ССЗ [27].

В исследовании CLAIM [28] (8-недельное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование) в параллельных группах оценивалась антигипертензивная эффективность кандесартана в сравнении с лозартаном у 654 пациентов с гипертонической болезнью и ДАД от 95 до 114 мм рт. ст. в 72 центрах США. Пациенты были рандомизированы в группы кандесартана 16 мг 1 р./сут или лозартана 50 мг 1 р./сут. Через 2 нед. после рандомизации пациенты удвоили соответствующие дозы блокаторов ангиотензина на 6 нед. На 8-й нед. отмечалось более значительное снижение САД и ДАД в группе кандесартана в сравнении с группой лозартана (13,3/10,9 мм рт. ст. кандесартан vs 9,8 / 8,7 мм рт. ст. лозартан; p<0,001). В то же время в группе кандесартана отмечались более значительное снижение максимальных значений АД, а также больший процент лиц, отвечающих на терапию, и пациентов, достигающих контрольных целевых значений АД (62,4% и 56,0% соответственно), чем в группе лозартана (54,0% и 46,9% соответственно). Оба режима лечения хорошо переносились. По причине развития нежелательных реакций от терапии отказались 1,8% пациентов в группе кандесартана и 1,6% в группе лозартана. Таким образом, при назначении максимальной разовой дозы кандесартан показывал лучшую эффективность в сравнении с лозартаном при хорошей переносимости обоих препаратов [28].

В исследовании ALPINE назначение кандесартана больным с АГ в сравнении с терапией ББ атенололом было метаболически нейтральным и достоверно реже приводило к возникновению метаболического синдрома и сахарного диабета [29]. В многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании HJ-CREATE с участием 2049 пациентов в 14 центрах по всей Японии с острым коронарным синдромом (35,3%) и первичным инфарктом миокарда (38,0%) слепым методом оценивали конечные точки, включившие коронарную реваскуляризацию и впервые возникший сахарный диабет. В группе кандесартана частота развития впервые возникшего сахарного диабета была ниже на 63% (p=0,027) по сравнению с частотой в группе, получающей стандартную терапию [30].

**Продлевает
трудоспособность
пациента
с артериальной
гипертензией***



- **Доказанная органопротекция¹**
- **Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов²**
- **Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата²**

**Производитель – фармацевтический завод
«Польфарма» АО, Польша**

*Гиларевский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее // Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.

¹Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension // Journal of Hypertension. – 2010. – №24. – P. 263-273.

²Mancia G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension // A.J.C. – 1999. – №84. – P. 285.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665
Информация для медицинских и фармацевтических работников

Редактор «РМЖ»: Оказывает ли кандесартан нефропротективный эффект?

Ф.Т. Агеев: В рандомизированном двойном слепом исследовании SMART приняли участие 269 пациентов с протеинурией. Пациенты после 7 нед. терапии кандесартаном 16 мг/сут были рандомизированы на 3 группы, получавшие 16, 64 или 128 мг/сут кандесартана в течение 30 нед. Результаты показали, что средняя разница протеинурии была -16% у пациентов, получавших 64 мг/сут кандесартана, и -33% у лиц, получавших 128 мг/сут кандесартана, по сравнению с пациентами, получавшими кандесартан в дозе 16 мг/сут. Снижение АД не отличалось во всех трех группах лечения. Результаты исследования показали дозозависимость антипротеинурического эффекта кандесартана, достигающую максимума при применении его в дозе, превышающей рекомендуемую максимальную, но тем не менее оказывающуюся сравнительно безопасной [32].

Необходимо отметить также, что эффективность БРА в снижении микроальбуминурии не зависит от полиморфизма ренин-ангиотензинового гена. Как и для ИАПФ, БРА свойственно внутригрупповое разнообразие, в первую очередь связанное с липофильностью/водорастворимостью и степенью выведения препарата почками. По мере прогрессирования хронической болезни почек доза сартанов с почечным выведением (кандесартан) и двойным выведением (ирбесартан, валсартан) уменьшается. Только доза телмисартана, на 98% выводимого печенью, и эпросартана (75%) не корректируется в зависимости от стадии хронической болезни почек [20, 32].

Редактор «РМЖ»: Можно ли назвать Гипосарт препаратом выбора для лечения пациентов с АГ?

Ф.Т. Агеев: Эффективность и безопасность воспроизведенного препарата Гипосарт (кандесартан) представляют совокупностью гемодинамических, нейрогуморальных и метаболических эффектов, обеспечивающих положительный прогноз и достоверную органопroteкцию у пациентов с АГ и хронической сердечной недостаточностью.

Соединяя в себе хорошую переносимость, простоту использования и отсутствие выраженных побочных эффектов, Гипосарт может считаться препаратом первого выбора для лечения пациентов с АГ и хронической сердечной недостаточностью, а выгодная цена делает появление этого препарата социально и экономически значимым событием на отечественном фармацевтическом рынке.

Литература

1. Демографический ежегодник России. 2017: Стат. сб. Росстат. М., 2017. 263 с. [Demograficheskij ezhegodnik Rossii. 2017: Stat. sb. Rosstat. M., 2017. 263 s. (in Russian)].
2. Заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы. Часть I. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2017 (электронный ресурс). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2016-god> (дата обращения: 01.01.18) [Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2016 godu. Statisticheskie materialy. Chast' I. Ministerstvo zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. M., 2017 (e'lektronny'j resurs). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2016-god> (data obrashheniya: 01.01.18) (in Russian)].
3. Клинические рекомендации: Артериальная гипертония у взрослых. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии. М., 2016 (пересмотр каждые 3 года). 70 с. [Klinicheskie rekomendacii: Arterial'naya gipertonii u vzrosly'x. Rossijskoe medicinskoe obshhestvo po arterial'noj gipertonii. M., 2016 (peresmotr kazhdy'e 3 goda). 70 s. (in Russian)].
4. 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 [Muromceva G.A., Koncevaya A.V., Konstantinov V.V.

i dr. Rasprostranennost' faktorov riska neinfekcionny'x zabolevanij v rossijskoj populyacii v 2012–2013gg. Rezul'taty' issledovaniya E'SSE-RF // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2014. T. 13(6). S. 4–11 (in Russian)].

5. Liu L., Zhang Y., Liu G. et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebocontrolled trial in Chinese hypertensive patients // J Hypertens. 2005. Vol. 23. P. 2157–2172.
6. Vanhees L., Geladas N., Hansen D. et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II // Eur J Prev Cardiol. 2012. Vol. 19. P. 1005–1033.
7. Гуревич К.Г. Комплаенс больных, получающих гипотензивную терапию // Качественная клиническая практика. 2003. № 4. С. 53–58 [Gurevich K.G. Komplaens bol'ny'x, poluchayushhix gipotenzivnyuyu terapiyu // Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2003. № 4. С. 53–58 (in Russian)].
8. Мачильская О.В. Факторы, определяющие приверженность к лечению больных артериальной гипертензией (обзор литературы) // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016. Т. 9(3). С. 55–65 [Machil'skaya O.V. Faktory, opredelyayushhie priverzhennost' k lecheniyu bol'ny'x arterial'noj gipertenziej (obzor literatury) // Kardiologiya i serdechno-sosudistaya xirurgiya. 2016. T. 9(3). С. 55–65 (in Russian)].
9. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Патрушева И.Ф. Правильно ли мы выбираем гипотензивный препарат в повседневной амбулаторной практике и как исправить эту ситуацию? (По результатам исследования в Московском городском кардиодиспансере и многоцентровых исследований ФЛАГ и ФАГОТ) // Сердце. 2003. Т. 2(4). С. 185–189 [Ageev F.T., Mareev V.Yu., Patrusheva I.F. Pravil'no li my' vy'birаем gipotenzivny'j preparat v povsednevnoj ambulatornoj praktike i kak ispravit' etu situaciyu? (Po rezul'tatam issledovaniya v Moskovskom gorodskom kardiodispensere i mnogocentrov'y'x issledovaniy FLAG i FAGOT) // Serdce. 2003. T. 2(4). С. 185–189 (in Russian)].
10. Girvin B., Johnston G.D. A randomized comparison of a conventional dose, a low dose and alternate-day dosing of bendroflumazide in hypertensive patients // J Hypertens. 1998. Vol. 16(7). P. 1049–1054.
11. Breekveldt-Postma A. et al. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke // Curr Med Res Opin. 2008. Vol. 24. P. 121–127.
12. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. Т. 3. С. 5–26 [Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii. Rossijskie rekomendacii (4-j peresmotr) // Sistemny'e gipertenzii. 2010. T. 3. С. 5–26 (in Russian)].
13. Law M., Wald N., Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy // Health Technology Assessment. 2003. Vol. 7. P. 31.
14. Максимов М.Л. Клинико-фармакологические подходы к регуляции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных артериальной гипертензией и хронической болезнью почек: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2011 [Maksimov M.L. Kliniko-farmakologicheskie podhody' k regulyacii aktivnosti renin-angiotenzin-al' dosteronovoy sistemy' u bol'ny'x arterial'noj gipertoniej i xronicheskoy bolezni'yu pochek: Diss. ... dokt. med. nauk. M., 2011 (in Russian)].
15. Conlin P.R., Gerth W.C., Fox J. et al. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes // Clin Ther. 2001. Vol. 23. P. 1999–2010.
16. Кукес В.Г. и др. Клиническая фармакология: Учебник / под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1024 с. [Kukes V.G. i dr. Klinicheskaya farmakologiya: Uchebnik / pod red. V.G. Kukes, D.A. Sy'cheva. M.: GE'OTAR-Media, 2015. 1024 s. (in Russian)].
17. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 976 с. [Klinicheskaya farmakologiya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. Yu.B. Belousova, V.G. Kukes i dr. M.: GE'OTAR-Media, 2014. 976 s. (in Russian)].
18. Максимов М.Л., Дралова О.В. Блокатор рецепторов ангиотензина телмисартан: эффективность, безопасность и актуальность клинического применения // Системные гипертензии. 2017. Т. 01. С. 51–57 [Maksimov M.L., Dralova O.V. Blokator receptorov angiotenzina telmisartan: e'fektivnost', bezopasnost' i aktual'nost' klinicheskogo primeneniya // Sistemny'e gipertenzii. 2017. T. 01. S. 51–57 (in Russian)].
19. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения кандесартан (Гипосарт) (электронный ресурс). URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 01.06.18) [Instrukciya po primeniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya kandesartan (Giposart) (e'lektronny'j resurs). URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (data obrashheniya: 01.06.18) (in Russian)].
20. Максимов М.Л., Дралова О.В., Кургузова Д.О. Актуальные вопросы клинического применения блокатора рецепторов ангиотензина кандесартана // РМЖ. 2017. № 20. С. 1466–1470 [Maksimov M.L., Dralova O.V., Kurguzova D.O. Aktual'ny'e voprosy' klinicheskogo primeneniya blokatora receptorov angiotenzina kandesartana // RMZh. 2017. № 20. S. 1466–1470 (in Russian)].
21. Aronow W.S., Fleg J.L., Pepine C.J. et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // Circulation. 2011. Vol. 123. P. 2434–2506.
22. Леонова М.В. Новые и перспективные лекарственные препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему // РМЖ. 2013. № 17. С. 886 [Leonova M.V. Novy'e i perspektivny'e lekarstvenny'e preparaty', blokiruyushhie renin-angiotenzin-al' dosteronovuyu sistemu // RMZh. 2013. № 17. S. 886 (in Russian)].

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

Алгоритм диагностики и терапии психоэмоциональных расстройств у больных с артериальной гипертензией

Профессор М.Н. Дадашева¹, К.Н. Дадашева¹, Е.А. Каравашкина², Н.Ю. Тараненко², профессор Р.В. Горенков², профессор В.А. Круглов¹, профессор Б.В. Агафонов¹

¹ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

² ФГБУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы, среди которых наиболее распространенной является артериальная гипертензия (АГ), отличаются социальной и экономической значимостью. АГ является фактором риска развития cerebrovascular disease, а также преждевременной смерти.

Цель исследования: изучить клинические особенности течения и эффективность коррекции психоэмоциональных расстройств у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ) в зависимости от тяжести и длительности АГ.

Материал и методы: под наблюдением находилось 150 человек с АГ, длительность АГ составляла в среднем $12,0 \pm 3,6$ года. В исследование включались пациенты, которые принимали стабильную гипотензивную терапию со стойким значением артериального давления (АД) не выше 140/90 мм рт. ст. Больным с тревожными расстройствами и повышенной вариабельностью АД был проведен курс 4-недельной анксиолитической терапии: 1-я группа (30 человек) принимала тофизопам в дозе 50 мг 2 р./сут, 2-я группа (30 человек) — антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в релиз-активной форме (Тенотен) по 1 таблетке 3 р./сут.

Алгоритм обследования включал физикальный и неврологический осмотр, в т. ч. суточное мониторирование АД. Проводилось исследование когнитивных функций. Для оценки психоэмоционального состояния применялись шкала тревожности Спилберга — Ханина и шкала тревоги и депрессии Гамильтона.

Результаты исследования: ведущими симптомами у больных с ХИМ на фоне АГ являются когнитивные и психоэмоциональные расстройства. Для этих больных характерны тревога, фобии, выраженные вегетативные расстройства. Для коррекции психоэмоциональных нарушений эффективными оказались антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в релиз-активной форме — препарат Тенотен.

Заключение: разработка методов лечения психоэмоциональных нарушений у больных АГ представляется исключительно важной задачей, максимально раннее начало лечения позволяет стабилизировать АД, улучшить качество жизни пациентов. Опыт применения препарата Тенотен показывает, что он обладает существенным противотревожным эффектом и позволяет стабилизировать АД и снизить риск осложнений АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, повышенная суточная вариабельность артериальной гипертензии, хроническая ишемия мозга, когнитивные расстройства, психоэмоциональные расстройства, антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в релиз-активной форме.

Для цитирования: Дадашева М.Н., Дадашева К.Н., Каравашкина Е.А. и др. Алгоритм диагностики и терапии психоэмоциональных расстройств у больных с артериальной гипертензией // РМЖ. 2018. № 6(1). С. 9–12.

ABSTRACT

Algorithm of diagnostics and therapy of psychoemotional disorders in patients with arterial hypertension

Dadasheva M.N.¹, Dadasheva K.N.¹, Karavashkina E. A.², Taranenko N.Yu.², Gorenkov R.V.², Kruglov V.A.¹, Agafonov B.V.¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

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

Diseases of the cardiovascular system have actual medical, social and economic importance. Arterial hypertension (AH) is the most common disease among them. AH is a risk factor for the development of cerebrovascular disease, as well as premature death.

Aim: to study the clinical features of the course and the effectiveness of correction of psychoemotional disorders in patients with chronic cerebral ischemia, depending on the severity and duration of hypertension.

Patients and Methods: 150 people with AH were under observation, the duration of hypertension averaged 12.0 ± 3.6 years. The study included patients with a stable value of blood pressure not higher than 140/90 mmHg, who received antihypertensive therapy. Patients with anxiety disorders and increased variability of blood pressure were treated with a 4-week course of anxiolytic therapy: Group 1 included 30 patients, who received tofisopam at a dose of 50 mg twice a day; Group 2 included 30 people, who received affinity purified antibodies to the brain-specific protein S-100 in release-active form (Tenoten) 1 tablet 3 times a day. The examination algorithm included: physical and neurological examination, including 24-hour BP monitoring. A study of cognitive functions was carried out. To assess the psychoemotional state, the Spielberger-Hanina anxiety scale and the Hamilton anxiety and depression scale were used.

Results: the main symptoms in patients with chronic cerebral ischemia on the background of AH are cognitive and psychoemotional disorders. These patients are characterized by anxiety, phobias, and expressed autonomic disorders. Affinely purified antibodies to the brain-specific protein S-100 in release-active form (Tenoten) proved to be effective for the correction of psychoemotional disorders.

Conclusion: the development of methods for treating psychoemotional disorders in AH patients seems to be an extremely important task, the earliest possible start of treatment allows stabilizing blood pressure and improving the quality of life of patients. The experience of using the preparation Tenoten shows that it has a significant anti-anxiety effect and allows to stabilize blood pressure and reduce the risk of complications of hypertension.

Key words: arterial hypertension, increased diurnal variability of arterial hypertension, chronic cerebral ischemia, cognitive disorders, psychoemotional disorders, antibodies to the brain-specific protein S-100 in release-active form.

For citation: Dadasheva M.N., Dadasheva K.N., Karavashkina E.A. et al. Algorithm of diagnostics and therapy of psychoemotional disorders in patients with arterial hypertension // RMJ. 2018. № 6(1). P. 9–12.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая социальная значимость и актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) обусловлены широкой распространенностью, колоссальнейшим риском осложнений и смертности. АГ поражает человека в наиболее работоспособном возрасте, оказывает существенное влияние на состояние здоровья, продолжительность и качество жизни. Многочисленные исследования показали значимость ранней диагностики АГ и доклинического выявления поражения вследствие высокого артериального давления (АД) органов-мишеней: сердца, головного мозга, почек, сетчатки глаза, периферических артерий. АГ является причиной в первую очередь болезней системы кровообращения, к которым относятся сердечно-сосудистые (ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения ритма сердца и др.) и цереброваскулярные болезни (ЦВБ). По литературным данным, при стойком повышении АД до 160/100 мм рт. ст. и выше риск развития осложнений увеличивается приблизительно в 4 раза по сравнению с таковым у лиц, имеющих нормальное АД, а при АД более 200/115 мм рт. ст. — в 10 раз. Согласно медико-демографическим показателям, болезни системы кровообращения в России приводят к преждевременной смерти практически каждого второго — так, в 2016 г. показатель смертности составил 677,2 на 100 тыс. населения [1, 2].

Одним из основных органов-мишеней при АГ является головной мозг. Для его нормального функционирования необходимо постоянство мозгового кровотока, которое поддерживается механизмом ауторегуляции. При изменении перфузионного давления для сохранения скорости тканевого кровотока диаметр церебральных сосудов, в первую очередь артериол, меняется. Ауторегуляция мозгового кровотока обеспечивается миогенными, нейрогенными, метаболическими и эндотелиальными факторами, которые модулируют сосудистый тонус и защищают мозг от гипоперфузии. Однако при длительном течении АГ патологическая перестройка внутримозговых артерий приводит к функциональным и морфологическим изменениям головного мозга и развитию ЦВБ [3, 4].

Полиморфность клинической картины ЦВБ у больных с АГ определяется сложностью патогенетических механизмов. Известно, что обменные нарушения в виде гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, повышения содержания в крови тромбина и фибрина способствуют гемореологическим изменениям, связанным с увеличением вязкости крови. Структурно-клеточные изменения и дисфункция эндотелия сосудов приводят к разрастанию соединительной ткани в сосудистой стенке, накоплению липопротеидов низкой и очень низкой плотности и формированию

атероматозных бляшек. Со временем формируется стеноз сосудов — атероматозные бляшки начинают постепенно возвышаться над поверхностью интимы и суживать просвет сосуда. Развивающиеся на этом фоне ишемия и гипоксия головного мозга вызывают развитие ЦВБ. По клиническому течению выделяют острые и хронические формы ЦВБ: к острым относят инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, к хроническим — хроническую ишемию мозга (ХИМ), медленно прогрессирующую недостаточность кровоснабжения головного мозга. ХИМ приводит к развитию в головном мозге морфологических изменений — множественных очагов некроза и клинических изменений — различных неврологических синдромов, при которых ведущими симптомами являются когнитивные и психоэмоциональные расстройства (КР), выраженность которых зависит от стадии ХИМ [5–8].

Цель исследования: изучить клинические особенности течения ЦВБ, в т. ч. психоэмоциональные расстройства, и эффективность анксиолитической терапии у больных с АГ на амбулаторном приеме, получающих гипотензивную терапию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 150 человек с АГ в возрасте 35–65 лет (мужчин — 59, женщин — 91). Длительность АГ составляла в среднем $12,0 \pm 3,6$ года. У 33 больных (22,0%) была диагностирована I степень АГ, у 93 (42,0%) — II степень, у 34 (36,0%) — III степень. В исследование включались подписавшие информированное согласие пациенты, которые принимали по назначению кардиолога стабильную фиксированную комбинацию антагониста рецепторов ангиотензина II (AT1-подтип) — валсартана 80 или 160 мг и дигидропиридинового блокатора медленных кальциевых каналов — амлодипина 5 или 10 мг 1 р./сут утром в течение 3 мес. со стойким значением АД не выше 140/90 мм рт. ст. Первоначально назначалась доза гипотензивного препарата 80/5 мг, при отсутствии стабилизации АД через 2 нед. доза была увеличена до 160/10 мг.

Больным с тревожными расстройствами и повышенной вариабельностью АД был проведен курс 4-недельной анксиолитической терапии — 1-я группа из 30 человек принимала тофизопам в дозе 50 мг 2 р./сут, 2-я группа из 30 человек — антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в релиз-активной (Р-А) форме (Тенотен) по 1 таблетке 3 р./сут.

При сборе анамнеза было выяснено, что до включения в исследование 45 человек (мужчин — 29, женщин — 16) не знали, что у них повышается АД, поскольку его не измеряли. Колебания самочувствия, головную боль, головокружение, раздражительность, тревогу, снижение активности,

возникавшие непостоянно и проходившие после отдыха, они связывали не с АГ, а со стрессом, перегрузкой, изменением погоды. Однако 18 человек (мужчин — 12, женщин — 6) знали, что у них повышается АД, но препараты не принимали или принимали непостоянно.

Алгоритм обследования включал:

1. Физикальный и неврологический осмотр, в т. ч. обследование с определением жизненно важных функций: АД (измерение проводилось клиническим методом Короткова), частоты сердечных сокращений (ЧСС), суточное мониторирование АД (СМАД). СМАД позволяло уточнить уровень АД в период дневной активности, в ночные часы, вариабельность систолического (ВСАД) и диастолического (ДАД) АД, спрогнозировать риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и оценить эффективность лечения.
2. Исследование когнитивных функций проводилось с использованием тестов и шкал MMSE, Д. Векслера № 5 и № 7, пробы Шульте, теста «две группы по три слова».
3. Для оценки психоэмоционального состояния применялись шкала тревожности Спилберга — Ханина и шкала тревоги и депрессии Гамильтона.

Результаты исследований заносили в индивидуальную регистрационную карту пациента.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft, USA), версия 6. Использовали статистический критерий Манна — Уитни для двух несвязанных групп. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применяли классический критерий χ^2 по Пирсону. Во всех случаях достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне приема гипотензивной терапии у 90 (60%) человек давление было не выше 140/90 мм рт. ст. У 60 (40%) исследуемых отмечалась повышенная «внутридневная» вариабельность АД. По данным литературы, она обычно составляет от 10 до 20% от среднего АД по данным СМАД со значительными индивидуальными отклонениями. Считается повышенной вариабельностью САД 15–20 мм рт. ст., ДАД — 14 мм рт. ст. [9, 10]. Анализ данных СМАД до приема выявил большой диапазон вариабельности САД и ДАД у обследованных пациентов. Так, у 27 (60%) пациентов отмечалась повышенная вариабельность САД, в целом по группе ВСАД была $18,6 \pm 4,1$ мм рт. ст. Повышенная вариабельность ДАД отмечалась у 18 (20%) пациентов и составила в целом по группе $14,1 \pm 3,5$ мм рт. ст.

При неврологическом осмотре выявленные синдромы соответствовали критериям постановки диагноза хронической цереброваскулярной недостаточности, клиническим ядром которых были когнитивные и психоэмоциональные расстройства, что обусловлено единством патогенетических факторов. КР являются одним из проявлений поражения головного мозга как органа-мишени при АГ.

При I стадии ХИМ, которая была диагностирована у 105 (70,0%) пациентов, выявлялась рассеянная неврологическая симптоматика в виде нарушения конвергенции, легкой асимметрии носогубных складок, девиации языка, анизорексии. У пациентов отмечались легкие КР, которые носили субъективный характер в виде нарушения концентрации внимания, трудности переключения с одного вида

деятельности на другой, рассеянности. По результатам тестирования с применением шкалы тревожности Спилберга — Ханина и шкалы тревоги и депрессии Гамильтона выявлялся астенический синдром, для которого было характерно сочетание астенической симптоматики с выраженной психической истощаемостью, явлениями раздражительности, слабости, гиперестезией, поверхностным сном. Больные жаловались на головную боль, головокружение, непереносимость громких звуков, яркого света, быструю утомляемость при незначительной физической и умственной нагрузке. Наблюдалась смена настроения, которая часто зависела от различных внешних обстоятельств и колебания АД. У 15 больных астенические симптомы имели преходящий характер, отмечались преимущественно астено-вегетативные реакции.

При II стадии ХИМ, которая была диагностирована у 45 (30,0%) пациентов, отмечалось нарастание неврологической симптоматики с формированием неврологических синдромов. Характерны были умеренные КР в виде ухудшения мыслительной продукции, волевой активности, трудоспособности, профессиональной памяти, повышения вязкости мышления, сужения круга интересов, снижения критики и изменения личности. При длительной АГ отмечалось усиление астенической симптоматики, формировались стойкие астено-ипохондрическое, астено-тревожное, тревожно-фобическое состояния. Пациенты жаловались на пониженное настроение с тревогой, предчувствием беды, смутным ожиданием того, что может случиться что-то плохое, были раздражительны, слезливы. Отмечались разнообразные неприятные телесные ощущения, алгии.

В развитии психоэмоциональных расстройств у исследуемых больных ведущим фактором был соматогенный — АГ и развивающиеся на этом фоне осложнения. Реакция личности на болезнь определяла психологическое состояние больного и зависела от преморбидных особенностей, уровня интеллекта и знания больного о своем заболевании. Черты личности определяли разнообразие и структуру психопатологической феноменологии. Диапазон симптоматики колебался от легкой, не нарушающей жизнедеятельность больных, до выраженной, с невозможностью выполнять привычные функции, существенно нарушающей социально-трудовую адаптацию.

У 60 наблюдаемых нами пациентов, несмотря на получаемую гипотензивную терапию, отмечалась повышенная краткосрочная «внутридневная» вариабельность АД. При тестировании выявлялись тревога, фобии, выраженные вегетативные расстройства в виде сердцебиения, повышенной потливости, гиперемии лица, диспноэ. У больных отмечались подавленное настроение с дисфорическим оттенком, плаксивость, затрудненное засыпание. Наблюдалась жалоба с тревожными опасениями за здоровье, фобическими эпизодами. Тревожные расстройства проявлялись даже во внешнем облике, мимике, движениях. Отмечалось «астеническое мышление» с некоторой его замедленностью, трудностями при концентрации и сосредоточении внимания, снижением памяти, способности к волевому усилию. Сон был поверхностным, тревожным, чутким, зачастую сопровождался тягостными, устрашающими сновидениями.

Больным с тревожными расстройствами и повышенной вариабельностью АД был проведен курс 4-недельной анксиолитической фармакотерапии: 1-я группа из 30 человек

принимала тофизопам в дозе 50 мг 2 р./сут, 2-я группа из 30 пациентов — антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в Р-А форме (Тенотен) по 1 таблетке 3 р./сут. Тофизопам относится к группе производных бензодиазепина, оказывает анксиолитическое действие, не сопровождается седативным, миорелаксирующим, противосудорожным эффектом. Однако в отдельных случаях, согласно инструкции, могут отмечаться головная боль, бессонница, повышенная раздражительность, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, снижение аппетита, запор, метеоризм, тошнота, сухость во рту, кожный зуд, экзантема, напряжение мышц, боль в мышцах, угнетение дыхания. Сравнительная оценка двух препаратов была обусловлена тем, что несмотря на эффективность бензодиазепиновых транквилизаторов, их назначение кардиологическим пациентам не всегда показано, что связано с неблагоприятным влиянием на гемодинамические показатели, взаимодействием с гипотензивными средствами. Соответственно, терапевтические мероприятия применительно к больным с АГ требуют особенно тщательного наблюдения, большое внимание обращается на их переносимость и безопасность [11].

Антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в Р-А форме (Тенотен) относятся к группе Р-А препаратов, которые обладают особыми свойствами. Тенотен производится по инновационным технологиям, в процессе которых используется технологическая обработка разведений исходного вещества, приводящая к высвобождению особой фармакологической активности, названной релиз-активностью. Технологически обработанные разведения антител (АТ) влияют как на молекулы антител, так и на антигены, к которым вырабатываются данные антитела. Установлено, что действие Р-А АТ к белку S-100 сходно с действием классического бензодиазепинового транквилизатора диазепам. Р-А АТ S-100 стимулируют 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} и ингибируют 5-HT_{2C} рецепторы. Р-А АТ S-100 влияют на взаимодействие специфического лиганда с σ 1-рецептором, ГАМК-рецептором и на взаимодействие специфического лиганда с NMDA-рецептором глицинового сайта. Патоморфологическое исследование зоны повреждения показало отчетливое нейротекторное действие Р-А АТ S-100. Благодаря комплексному действию препарат является анксиолитиком нового поколения, который обладает широким спектром действия: противотревожным, антидепрессивным, вегетостабилизирующим, стресспротекторным. Он не вызывает побочных эффектов и сочетается с базовой гипотензивной терапией [12, 13]. Установлено, что существует связь между тревожными, депрессивными невротическими расстройствами и мозгоспецифическим белком S-100, который экспрессируется и секретируется клетками микроглии и астроцитами. Препарат модулирует активность белка S-100 и оказывает позитивное действие, препятствует развитию невротических и невротоподобных состояний. Большим преимуществом является то, что препарат не вызывает заторможенности, дневной седации, мышечной релаксации, зависимости и синдрома отмены [14].

Противотревожное действие обоих препаратов проявлялось на 7–10-й день терапии — снижались раздражительность, страхи и тревожные опасения. В обеих группах по шкале тревоги Гамильтона отмечалось достоверное снижение общего балла у большинства пациентов уже к 8-му дню терапии, достигнув своего минимума к концу 4-й нед.

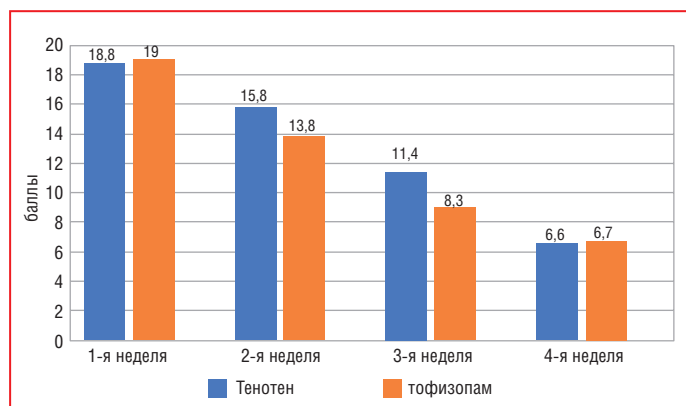


Рис. 1. Динамика среднего балла по подшкале тревоги HARS на фоне терапии Тенотеном (n=30) и тофизопамом (n=30)

наблюдения (рис. 1). Однако при назначении тофизопам у 3 человек (10%) отмечалась головная боль, у 6 (20%) — колебание АД, при назначении Тенотена нежелательных явлений выявлено не было.

В процессе лечения по шкале Спилберга — Ханина был отмечен регресс показателей личностной и реактивной тревожности в виде редукции суммарного балла с 34,1 до 29,6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, терапия психоэмоциональных расстройств у больных АГ вызывает известные трудности и требует большой осторожности. Целями лечения являются стабилизация АД и состояния в целом, замедление процесса прогрессирования ЦВБ и улучшение качества жизни. При назначении лечения следует учитывать целый комплекс факторов. Это прежде всего те функциональные и органические изменения, которые возникают при АГ; наличие других хронических соматических заболеваний, которые требуют как осторожности в применении медикаментозных препаратов, особенно психофармакологических, так и ограничения в их использовании, поскольку полипрагмазия может приводить к изменению стандартной фармакодинамики и фармакокинетики психофармакологических средств, следствием чего являются неэффективность терапии, возникновение осложнений и побочных эффектов. С целью уменьшения нежелательных явлений отдается предпочтение безопасным препаратам с полимодальным механизмом действия. Наш собственный практический опыт применения антител к мозгоспецифическому белку S-100 в Р-А форме (Тенотен) показывает, что препарат обладает существенным противотревожным эффектом, что позволяет снизить риск осложнений АГ, таких как инфаркт миокарда, инсульт, в короткие сроки стабилизировать АД и повысить комплаентность пациентов.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001. 328 с. [Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiya golovnogo mozga. M., 2001. 328 s. (in Russian)].
2. Суслин З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М., 2008. 120 с. [Suslin Z.A., Piradov M.A. Insul't: diagnostika, lechenie, profilaktika. M., 2008. 120 s. (in Russian)].
3. Дадашева М.Н., Агафонов Б.В., Подрезова Л.А. и др. Цереброваскулярные заболевания. Клиническое течение. Современные принципы комплексной терапии: Учебное пособие. М., 2011. 28 с. [Dadasheva M.N., Agafonov B.V., Podrezova L.A. i dr. Cerebrovaskulyarnye zabolevaniya. Klinicheskoe techenie. Sovremennyye principy kompleksnoy terapii: Uchebnoye posobie. M., 2011. 28 s. (in Russian)].

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



ЛС-000542 18.11.09

**нервной
бывает не работа,
а наше отношение к ней!**

ТЕНОТЕН – спокойствие и работоспособность одновременно!

- Успокаивающее действие без сонливости и заторможенности¹
- Оказывает выраженное вегетотропное действие²
- Не вызывает привыкания²
- Повышает эффективность терапии соматических заболеваний²

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Тенотен.

²Головачева В.А., Парфенов В.А. Тревожные расстройства под маской вегетососудистой дистонии. Медицинский совет. 2017; 17: 26-30

www.tenoten.ru

горячая линия: +7(495) 681-09-30



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Влияние никорандила на дисперсию интервала QT у пациентов со стабильной стенокардией, нуждающихся в плановой ангиопластике: тройное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (реферат)

РЕЗЮМЕ

Никорандил вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудов сердца и оказывает сосудорасширяющее действие на коронарные сосуды. Кроме того, он обладает антиаритмическими и кардиопротективными эффектами, улучшая реперфузию, и приводит к уменьшению микрососудистого повреждения, связанного с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ).

Цель исследования: установить влияние никорандила на дисперсию интервала QT (QTd) у пациентов со стабильной стенокардией во время плановой ангиопластики.

Материал и методы: в тройное слепое рандомизированное клиническое исследование были включены пациенты со стабильной стенокардией, которые были направлены на плановую коронароангиографию в период с января по октябрь 2016 г. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: основная, принимавшая никорандил (60 мг никорандила, разделенных на 3 приема по 20 мг: за 12 ч и за 3 ч до ЧКВ и спустя 6 ч после ЧКВ), и контрольная, получавшая плацебо. Всем пациентам была выполнена электрокардиография за 12 ч до и через 12 ч после ЧКВ. Сравнивались значения максимального скорректированного интервала QT (QTc max) и QTd, а также степень изменения QTd (разность QTd перед ангиографией и после нее).

Результаты исследования: 90 пациентов, из них 55 мужчин и 35 женщин (средний возраст — $58,6 \pm 10,8$ года) были распределены на 2 группы по 45 человек. Обе группы были сопоставимы по основным клиническим данным. QTd перед ангиографией статистически значимо не отличалась у пациентов обеих групп (контрольная — $77,7 \pm 17$ мс, основная — $80,7 \pm 14,2$ мс, $p=0,371$). QTd после ЧКВ в группе, принимавшей никорандил, была ниже, чем в контрольной группе ($48,1 \pm 14,2$ мс и $59,2 \pm 15,6$ мс соответственно, $p<0,05$). Степень уменьшения QTd статистически значимо различалась между 2 группами (контроль — $18,9 \pm 11,0$ мс, никорандил — $33,5 \pm 9,5$ мс, $p<0,05$).

Заключение: результаты этого исследования показали, что пероральный прием никорандила при ЧКВ способствует уменьшению QTd после ЧКВ по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: никорандил, интервал QT, дисперсия QT, чрескожное коронарное вмешательство, ангиопластика, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Влияние никорандила на дисперсию интервала QT у пациентов со стабильной стенокардией, нуждающихся в плановой ангиопластике: тройное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (реферат) // PMЖ. 2018. № 6(1). С. 14–18.

ABSTRACT

Effect of nicorandil on QT dispersion in patients with stable angina pectoris undergoing elective angioplasty: a triple-blind, randomized, placebo-controlled study (abstract)

Nicorandil causes relaxation of the smooth muscle cells of the heart vessels and has a vasodilating effect on the coronary vessels. In addition, it has antiarrhythmic and cardioprotective effects by improving reperfusion, and leads to a reduction in microvascular damage associated with percutaneous coronary intervention (PCI).

Aim: to determine the effect of nicorandil on QT interval dispersion (QTd) in patients with stable angina pectoris during elective angioplasty.

Patients and Methods: the triple-blind randomized clinical trial was performed on the patients with stable angina pectoris, which were candidates for elective coronary angiography between January and October 2016. Patients were randomly divided into 2 groups: the main group, which received nicorandil (60 mg divided into three doses: 20 mg before 12 and 3 hours and 20 mg after PCI), and the control group, which received placebo. All patients underwent electrocardiography 12 hours before and 12 hours after PCI. The values of the maximal corrected QT interval (QTc max) and QTd were compared, as well as the degree of QTd change (QTd difference before and after angiography).

Results: 90 patients — 55 men and 35 women (mean age 58.6 ± 10.8 years) were divided into two groups of 45 people. Both groups were comparable in the main clinical data.

The QTd before angiography had no statistically significant difference between the patients of both groups (control 77.7 ± 17 ms, main 80.7 ± 14.2 ms, $p=0.371$). The QTd after PCI in the nicorandil group was lower than in the control group (48.1 ± 14.2 and 59.2 ± 15.6 ms, respectively, $p<0.05$). The decrease rate of QTd had a statistically significant difference between the two groups (control: 18.9 ± 11.0 , vs. nicorandil: 33.5 ± 9.5 ms, $p<0.05$).

Conclusions: the results of this study showed that oral administration of nicorandil around the PCI could further reduce QTd following the PCI, compared to the control group.

Key words: nicorandil, QT-dispersion, percutaneous coronary intervention, angioplasty, ischemic heart disease, atherosclerosis, cardiovascular diseases.

For citation: Effect of nicorandil on QT dispersion in patients with stable angina pectoris undergoing elective angioplasty: a triple-blind, randomized, placebo-controlled study (abstract) // RMJ. 2018. № 6(1). P. 14–18.

ВВЕДЕНИЕ

Повреждение миокарда вследствие неадекватной перфузии считается относительно распространенным осложнением ангиопластики [1, 2]. Гипоперфузия в конечном итоге приводит к ремоделированию сердца, сердечной недостаточности и ухудшению прогноза [2, 3]. Основной целью лечения ишемической болезни сердца (ИБС), особенно острого инфаркта миокарда (ИМ), является восстановление перфузии миокарда [1–3]. Никорандил представляет собой эфир никотинамида, который помимо анальгетических свойств за счет открытия АТФ-зависимых калиевых каналов (КАТФ-каналов) приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов и, таким образом, оказывает вазодилатирующее действие на коронарные артерии [4, 5]. Вазодилатация путем улучшения реперфузии может предотвратить развитие таких явлений, как феномен «slow flow / no flow» («феномен снижения/отсутствия кровотока») у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) [6–8]. Кроме того, во многих исследованиях были доказаны кардиопротективный и антиаритмический эффекты никорандила после ангиопластики при острой ишемии миокарда. Однако данных об эффективности никорандила после ангиопластики у пациентов со стабильной стенокардией немного, и тем более недостаточно исследований, в которых его эффективность у этой группы пациентов была бы подтверждена с использованием электрофизиологических критериев, таких как дисперсия интервала QT [4, 9–12].

Дисперсия интервала QT (QTd) — это разница между максимальными и минимальными значениями интервала QT, измеренного в 12 стандартных отведениях электрокардиограммы (ЭКГ), что отражает электрическую активность желудочков от деполяризации до реполяризации [13, 14]. Несколько исследований показали, что более высокая QTd (большой разброс значений интервала QT в разных отведениях) ассоциируется со случаями возникновения аритмий при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), включая ИБС, синдром удлиненного интервала QT и сердечную недостаточность [15–18]. Также доказана связь увеличенной QTd с ишемическими событиями и внезапной сердечной смертью [15–18]. В нескольких исследованиях было обнаружено, что значение QTd возрастает при ИМ, при этом успешное лечение ишемии приводит к уменьшению значений QTd [15–18]. Поэтому данный показатель можно использовать для мониторинга состояния микроциркуляции миокарда [16, 17].

Целью данного исследования было изучение влияния перорального приема никорандила до и после ЧКВ в сравнении с плацебо на дисперсию интервала QT после планового ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данное тройное слепое рандомизированное клиническое исследование было выполнено у пациентов со стабильной стенокардией, которые были направлены

на плановую ангиографию в больницы Имама Резы и Гаема в Мешхеде (Иран) в период с января по октябрь 2016 г. В исследование были включены пациенты со стабильной стенокардией и показаниями к проведению плановой ангиопластики.

Критерии исключения: операции на сердце в анамнезе, блокада ножки пучка Гиса (QRS > 120 мс) или полная атрио-вентрикулярная блокада, фибрилляция предсердий, почечная недостаточность или электролитные нарушения, употребление наркотиков в анамнезе, отсутствие показаний к ангиопластике, наличие осложнений при предшествующей ангиопластике (острый тромбоз стента, диссекция коронарных артерий, отсутствие коллатералей и феномен отсутствия кровотока «no reflow»).

Пациенты были распределены на 2 группы (по 45 человек в каждой) методом простой рандомизации: 1-я — основная группа, 2-я — группа контроля. Тройное заслепление заключалось в том, что ни сам пациент, ни врач, осуществляющий ЧКВ, ни проводивший статистическую обработку сотрудник не знали, к какой группе относится пациент.

Основной группе пациентов назначали 60 мг никорандила, разделенных на 3 приема по 20 мг: за 12 ч до ЧКВ, за 3 ч до ЧКВ и спустя 6 ч после ангиопластики. Пациенты, у которых при проведении ангиографии не было показаний для проведения ангиопластики, не получали третью дозу препарата и были исключены из исследования. Пациентам группы контроля давали плацебо в эти же временные интервалы.

При включении в исследование регистрировались возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), факторы риска ССЗ. Определяли уровень гемоглобина, креатинина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Всем пациентам была выполнена эхокардиография с расчетом фракции выброса левого желудочка, ЭКГ. Затем проводилась коронароангиография и определялись показания к ангиопластике, тип коронарного вмешательства, количество сосудов, подлежащих стентированию, и длина стента.

Интервал QT измерялся от начала комплекса QRS до конца зубца Т (мс). Корригированный интервал QT (QTc) был рассчитан с учетом частоты сердечных сокращений с использованием программного обеспечения MDCalc® 2016. QTd была рассчитана как разница между минимальными и максимальными значениями QTc на ЭКГ в 12 отведениях (мс). Изменения QTd считались вручную, исходя из разницы между значениями QTd до и после ЧКВ.

Первичной контрольной точкой была оценка изменений QTd после ЧКВ в основной и контрольной группах пациентов. Вторичная контрольная точка — сравнение изменений QTd после планового ЧКВ у пациентов, принимавших никорандил или плацебо, в разных подгруппах с учетом пола, типа вмешательства, количества имплантируемых стентов и их размера.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного обеспечения SPSS версии 18 (PASW Statistics for Windows, Chicago: SPSS Inc.),

Таблица 1. Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании

Параметры	Суммарно (n=90)	Контрольная группа (n=45)	Основная группа (n=45)	p
Возраст (годы), среднее ± стандартное отклонение (CO)	58,6±10,8	59±10,0	58,1±11,6	0,672
ИМТ, кг/м ² , среднее ± CO	26,1±3,9	25,7±3,2	26,6±4,3	0,296
Гемоглобин, г/дл, среднее ± CO	13,2±1,2	13,0±1,4	13,3±0,9	0,183
Креатинин, мг/дл, среднее ± CO	1,3±1,2	1,3±0,5	1,2±0,3	0,501
ЛПНП, мг/дл, среднее ± CO	107,2±36,8	105,9±34,5	108,0±36,0	0,843
ЛПВП, мг/дл, среднее ± CO	41,6±9,0	42,0±10,7	41,3±8,0	0,817
Количество стентуемых сосудов, среднее ± CO	1,3±0,5	1,2±0,5	1,4±0,6	0,079
Длина стента, мм, среднее ± CO	33,7±21,2	32,4±20,6	35,0±21,9	0,564
Фракция выброса желудочка, %, среднее ± CO	47,0±12,8	47,6±12,0	46,3±13,7	0,643
Пол, n	муж.	23	32	0,052
	жен.	22	13	
Курение, n	да	16	12	0,362
	нет	29	33	
Сердечно-сосудистые заболевания, n	да	16	11	0,250
	нет	29	34	
Дислипидемия, n	да	18	12	0,180
	нет	27	33	
Артериальная гипертензия, n	да	21	27	0,205
	нет	24	18	
Сахарный диабет, n	да	20	19	0,832
	нет	25	26	

Таблица 2. Показатели QTc, QTd и степень уменьшения QTd в обеих группах после ЧКВ

Параметр	Контрольная группа (n=45)	Основная группа (n=45)	p
QTc max до ЧКВ, мс	406,9±45,5	405,7±34,1	0,892
QTc max после ЧКВ, мс	430,0±34,2	390,6±30,3	0,001
QTd до ЧКВ, мс	77,7±17,1	80,7±14,2	0,371
QTd после ЧКВ, мс	59,2±15,6	48,1±14,2	0,001
Снижение QTd после ЧКВ в сравнении с дооперационными значениями, мс	18,9±11,0	33,5±9,5	0,001

с применением двухвыборочного t-теста (для количественных данных) и критерия хи-квадрат (для качественных признаков). Доверительный интервал был принят 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные данные

В исследовании приняли участие 90 пациентов (55 мужчин и 35 женщин), распределенных в 2 группы по 45 человек. Средний возраст пациентов составил 58,2±10,8 года.

Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, сердечно-сосудистым факторам риска, ИМТ, фракции выброса левого желудочка и исходным биохимическим показателям (табл. 1).

Исходные значения QTc и QTd в обеих группах не имели статистически значимых различий. После проведения ангиопластики показатели QTc max и QTd были существенно ниже в группе никорандила по сравнению с таковыми в контрольной группе (табл. 2). Степень снижения QTd также была выше в основной группе (табл. 2).

В исследовании выявлены значительные различия QTd до и после ангиопластики в зависимости от приема никорандила или плацебо у следующих подгрупп: мужчины/женщины, количество имплантируемых стентов, наличие/отсутствие сахарного диабета (табл. 3). Не было статистически значимого различия этих показателей в подгруппе стентирования более 2 сосудов и в подгруппе с размерами стента >45 мм (табл. 3).

Таблица 3. Сравнение QTd до и после ЧКВ в разных подгруппах пациентов

Подгруппа	Параметр	Разница значений QTd до и после ЧКВ, среднее ± CO		p
		Контрольная группа (n=45)	Основная группа (n=45)	
Пол	муж.	20,5±11,8	34,8±9,1	0,001
	жен.	17,3±10,3	30,4±10,1	0,001
Сахарный диабет	да	20,2±11,5	37,3±9,5	0,001
	нет	18,0±10,8	32,7±9,5	0,001
Стентирование	передней нисходящей артерии	22,0±9,9	34,4±6,6	0,001
	огибающей артерии	15,5±11,7	31,4±4,9	0,007
	правой коронарной артерии	13,5±5,7	30,6±6,1	0,000
	стентирование более 2 сосудов	25,3±12,0	35,3±12,9	0,061
Количество имплантируемых стентов	1	18,3±9,5	32,8±6,4	0,001
	2	23,6±12,1	36,4±10,8	0,004
Длина стента (мм)	≤45	17,6±9,2	34,7±8,4	0,004
	>45	28,1±11,7	31,4±12,8	0,571

**Кординик®**
никорандил**Обсуждение**

В данной работе значение QTd после ЧКВ снизилось в обеих группах, степень снижения QTd после назначения никорандила была выше, чем в контрольной группе. Согласно последним исследованиям, снижение QTd связано с улучшением кровоснабжения ткани миокарда. Таким образом, полученный результат свидетельствует о дополнительных доказательствах эффективности никорандила в улучшении перфузии миокарда после ЧКВ и уменьшении повреждений, связанных с проведением ангиопластики. В группе никорандила QTd после ЧКВ составила 48 мс, а группе контроля — 60 мс, различия были статистически значимыми, что свидетельствует об эффективности препарата никорандил. В 4-летнем исследовании было показано, что пациенты с QTd менее 39 мс имеют более низкий риск общей смертности, сердечной смерти и внезапной смерти по сравнению с пациентами, у которых показатель QTd >60 мс [19]. Более того, в другом исследовании установлено, что смертность от ССЗ была значительно выше у пациентов с QTd >58 мс по сравнению с пациентами, имеющими QTd <58 мс [20]. Влияние никорандила с учетом изменений QTd, особенно у пациентов со стабильной стенокардией, изучалось в очень немногих исследованиях.

Результаты данной работы могут внести существенный вклад в определение возможностей применения никорандила при проведении ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией. В исследовании наибольшее снижение значений QTd фиксировалось при имплантации стента в огибающую и переднюю нисходящую артерии. Это явление, по-видимому, было связано с увеличением уровня перфузии миокарда, хотя специального изучения взаимосвязи изменений QTd с типом сосуда и оценкой результатов стентирования проведено не было.

При стентировании более 2 сосудов отмечалось более выраженное снижение QTd в контрольной группе. Уровень снижения был сопоставим с динамикой этого показателя в группе никорандила и не достиг уровня статистической значимости у пациентов этих 2 групп. В качестве объяснения этого явления можно предположить, что в случаях стентирования 2 сосудов перфузия улучшается у большей части миокарда, и влияние никорандила на улучшение перфузии в данном случае не столь заметно. Следует отметить, что применение никорандила у этой группы пациентов приводит к дальнейшему снижению QTd (около 10 мс) по сравнению с контрольной группой.

Эффективность никорандила в отношении уменьшения QTd во время ЧКВ была показана и в других исследованиях. Так, в исследовании Ueda et al. [8] дисперсия QT в течение 48 ч после ЧКВ была ниже в группе никорандила по сравнению с таковой в контрольной группе (QTd $16,1 \pm 23,2$ мс и $24 \pm 33,4$ мс соответственно, $p < 0,05$). Однако в исследовании Ueda et al. были включены пациенты с острой ишемией миокарда. В одном исследовании, проведенном у пациентов со стабильной стенокардией [5], было показано, что пероральный прием 15 мг никорандила привел к значительному снижению возрастания QTd после стентирования передней нисходящей артерии, хотя QTd после реперфузии была сходной для обеих групп. Различия между нашим исследованием и исследованием Kato [5] заключаются в разных дозировках никорандила и разных ангиографических характеристиках пациентов (в исследовании Kato участвовали пациенты только с поражением передней нисходящей артерии).

*Активатор калиевых каналов,
антиангинальное средство***Европейский
стандарт
здоровья**

- **Снижает количество приступов стенокардии**
- **Оказывает кардиопротективное действие**
- **Улучшает качество жизни**
- **Улучшает прогноз ИБС**

www.nicorandil.ru
ПИК-ФАРМА
www.pikfarma.ru**Никорандил включен в рекомендации:**

- ✓ «Стабильная ишемическая болезнь сердца» Минздрав РФ, 2016
- ✓ «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике», класс рекомендаций I, уровень доказательств B;
- ✓ «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика»

В данном исследовании впервые проведена оценка изменений QTd у пациентов с поражением не только передней нисходящей артерии, но и других коронарных артерий. Никорандил уменьшает величину дисперсии интервала QT во время ЧКВ благодаря различным механизмам, наиболее важными из которых являются открытие КАТФ-каналов [6], высвобождение оксида азота и снижение поступления избыточного количества ионов Ca^{2+} в гладкомышечные клетки, что оказывает кардиопротективное воздействие [21]. Благодаря нитратоподобному эффекту никорандил способен стимулировать гуанилатциклазу и увеличивать образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что в конечном итоге снижает чувствительность гладкомышечных клеток к кальцию и приводит к расширению сосудов и увеличению коронарного кровотока. Параллельно с открытием никорандилом КАТФ-каналов без ингибирования повышения внутриклеточного натрия и снижения внутриклеточного АТФ и креатинфосфата во время ишемии устанавливается митохондриальное дыхание, и происходит рост концентрации АТФ в тканях после ишемии [22]. Более того, никорандил способствует защите эндотелия коронарных артерий от ишемического реперфузионного повреждения и оказывает антиоксидантное действие [1].

Результаты систематического обзора (более 1600 пациентов) Multi et al. [10] показали, что никорандил улучшает реперфузию коронарных артерий, купирует аритмию, вызванную реперфузией, и улучшает функцию левого желудочка у пациентов с острым ИМ, подвергшихся первичному ЧКВ. Следует отметить, что данное исследование проводилось среди пациентов со стабильной стенокардией, и, возможно, некоторые эффекты никорандила не были реализованы. Также известно, что использование никорандила перед реперфузией улучшает результаты после тромболитической терапии при ИМ, предотвращает нарушения ритма сердца и улучшает функцию левого желудочка [10]. Кроме того, сообщается, что протеинкиназа С вызывает открытие КАТФ-каналов и обеспечивает защитный эффект ишемического preconditionирования [23].

Одним из преимуществ данного исследования является сравнение изменений QTd в различных подгруппах пациентов. В предыдущих исследованиях была выявлена корреляция между полом и различиями в интервалах QT [24]. Kassotis et al. [25] сообщили, что у мужчин был более высокий диапазон дисперсий интервала QT, а у женщин — более длинный интервал QT и меньшая дисперсия. Но Ueda et al. [7] не обнаружили никакой связи между полом и QTd. Наше исследование также показало, что изменения QTd наблюдались как у мужчин, так и у женщин, и темпы изменения у представителей обоих полов были почти равны. Кроме того, никорандил независимо от пола был более эффективным и приводил к дальнейшему снижению значений QTd в основной группе по сравнению с группой контроля. Также в работе оценивались роль такого фактора риска, как СД и его влияние на эффективность вмешательства. Было показано, что СД не связан с влиянием никорандила, что не упоминалось в других исследованиях. Кроме того, было показано, что у пациентов с длиной стента менее 45 мм по сравнению с длиной стента более 45 мм никорандил был более эффективным. При длине стента более 45 мм, несмотря на дальнейшее повреждение миокарда, связанное с ангиопластикой, ожидалось, что никорандил может быть более эффективным, хотя это не было подтверждено при статистическом анализе. Возможная причина этого может быть связана с малым размером

выборки или невозможностью воздействия никорандила в этих случаях в связи со значительным повреждением миокарда. Это утверждение нуждается в дальнейших исследованиях с большим размером выборки. Следует упомянуть исследование Kim et al. [26], в котором анализировали уровень тропонина и креатинфосфокиназы-МВ. Было показано, что никорандил обладает протективным эффектом в отношении миокарда во время проведения ЧКВ у пациентов с нестабильной стенокардией. В другом исследовании Yang et al. [11] при измерении уровня тропонина установили, что пероральный прием никорандила (10 и 20 мг) за 2 ч до ЧКВ снижает количество случаев повреждений миокарда во время ЧКВ и ангинозных приступов, связанных с ЧКВ. Недавно выполненное исследование также показало, что использование никорандила снижает количество ангинозных приступов у пациентов со стабильной стенокардией [12].

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Во-первых, данная работа проводилась с минимально возможным размером выборки, и для экстраполяции результатов этого исследования необходимо проведение исследований с большим размером выборки. Во-вторых, продолжительность наблюдения была достаточно небольшой. Следует изучить эффективность и возможные побочные эффекты никорандила при более длительном наблюдении. В-третьих, интервалы QT измерялись вручную, хотя данных о более точном измерении интервала QT с помощью компьютера по сравнению с ручным методом не имеется [24]. Немаловажно отметить, что большинство исследований об улучшении перфузии миокарда у пациентов, перенесших ЧКВ, в основном проведены в Японии и Иране, а для получения более достоверных результатов необходимо их проведение и в других странах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пероральное применение 60 мг никорандила при ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией может привести к дальнейшему снижению дисперсии интервала QT по сравнению с группой плацебо. Поэтому, согласно имеющимся данным, можно прийти к заключению, что никорандил способен улучшать перфузию миокарда и уменьшать время восстановления функции левого желудочка. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки, особенно в «неазиатских странах», у пациентов со стабильной стенокардией для дальнейших обобщений данных об оценке эффективности перорального приема никорандила при ЧКВ.

Реферат подготовлен редакцией «PMJ» по материалам статьи Suleimani H.F., Eshraghi A., Daloe M.H. et al. Effect of nicorandil on QT dispersion in patients with stable angina pectoris undergoing elective angioplasty: A triple-blind, randomized, placebo-controlled study // Electron Physician. 2017. Vol. 9(8). P. 4934–4941.

Литература

1. Gang Y., Guo X., Crook R. et al. Computerised measurements of QT dispersion in healthy subjects // Heart. 1998. Vol. 80(5). P. 459–466.
2. Partovi N., Falsoleiman H. Nicorandil in patients with acute coronary syndrome and stable angina undergoing percutaneous coronary intervention: literature review // Reviews in Clinical Medicine. 2014. Vol. 2(1). P. 42–44.

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

Оценка ранних результатов реваскуляризации у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с поражением проксимальной трети передней нисходящей артерии, включая изолированные и мультисосудистые стенозы

А.Н. Колупаев, профессор С.В. Мальчикова

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, Киров

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить и сравнить непосредственные результаты чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и аорто-коронарного шунтирования (АКШ) у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST), имеющих поражение проксимального отдела передней нисходящей артерии (ПНА).

Материал и методы: в исследование на проспективной основе включено 103 больных с ОКСбпST и поражением ПНА, которым проводилось инвазивное лечение: 63 человека (61,2%) — с АКШ и 40 человек (38,8%) — с ЧКВ, разделенные на 2 группы. Реваскуляризация проводилась на базе КОГБУЗ КОКБ г. Кирова. Перед инвазивным/оперативным лечением оценивались: клиническое течение заболевания, коморбидность, суммарный кардиоваскулярный риск до ОКСбпST, показатели по шкалам: Euroscore II, SYNTAX, показатели эхокардиоскопии. Конечными точками исследования стали смерть, инфаркт миокарда, ассоциированный с АКШ/ЧКВ, острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака, послеоперационные осложнения. Конечные точки оценивались в период от госпитализации в региональный сосудистый центр до окончания периода долечивания в центре реабилитации.

Результаты исследования: различий между группами по полу и возрасту не было. Статистически значимые различия отмечались по шкале SYNTAX ($p < 0,05$), срокам оперативного лечения ($p < 0,01$). Статистически значимых различий между группами по конечным точкам не было ($p > 0,05$). У пациентов с изолированными стенозами проксимального отдела ПНА от 50 до 80% при технической возможности выполнения предпочтение отдавалось ЧКВ. При стенозах от 90% и более решение принималось исходя из клинического состояния пациента (неоднократное рецидивирование болевого синдрома, нестабильность показателей гемодинамики).

Выводы: у пациентов с устьевым поражением ПНА, гемодинамически значимыми мультисосудистыми стенозами, поражением ствола левой коронарной артерии более 50%, протяженными стенозами ПНА предпочтительнее проводить АКШ ($p < 0,01$). Выбор метода реваскуляризации у данной категории пациентов должен определяться кардиокомандой на основании применения стратификационных шкал в совокупности, а также комплексного подхода.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, коронарные артерии, стентирование, аорто-коронарное шунтирование, передняя нисходящая артерия, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Колупаев А.Н., Мальчикова С.В. Оценка ранних результатов реваскуляризации у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с поражением проксимальной трети передней нисходящей артерии, включая изолированные и мультисосудистые стенозы // ПМЖ. 2018. № 6(1). С. 19–24.

ABSTRACT

Evaluation of early results of revascularization in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome with proximal left anterior descending coronary artery disease, including isolated and multivessel stenoses

Kolupaev A.N., Malchikova S.V.

Kirov State Medical University

Aim: to evaluate and compare the immediate results of percutaneous coronary intervention (PCI) and aortic coronary artery bypass graft (CABG) in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) with proximal left anterior descending (LAD) coronary artery disease.

Patients and Methods: 103 patients with NSTEMI-ACS with proximal LAD coronary artery disease were included in the study on a prospective basis. The patients received the invasive treatment: coronary artery bypass grafting (CABG) — 63 patients (61.2%) and percutaneous coronary intervention (PCI) — 40 patients (38.8%). They were divided into two groups, respectively. Revascularization was carried out on the basis of the Kirov Regional Clinical Hospital. Prior to invasive / operative treatment, the clinical course of the disease, comorbidity, total cardiovascular risk before NSTEMI-ACS, scores on scales Euroscore II, SYNTAX, and echocardiographic parameters were evaluated. The endpoints of the study were death, myocardial infarction

associated with CABG/PCI, acute cerebrovascular accident / transient ischemic attack, postoperative complications. Endpoints were evaluated during the period from hospitalization to the regional vascular center until the end of the period of treatment in the rehabilitation center.

Results: there was no difference between the groups by sex and age. Statistically significant differences were in the SYNTAX scale ($p < 0.05$), the time of surgical treatment ($p < 0.01$). There were no statistically significant differences between the groups by end points ($p > 0.05$). When it was technically possible, in patients with isolated stenoses of the proximal LAD coronary artery disease of 50–80%, PCI was preferred. With stenoses from 90% or more, the decision was made based on the clinical condition of the patient — repeated recurrence of pain syndrome, unstable hemodynamic parameters.

Conclusions: CABG ($p < 0.01$) is preferable in patients with proximal LAD disease with ostial lesion of LAD, hemodynamically significant multivessels defeat, stenosis of trunk of left coronary artery of more than 50%, extended stenosis of LAD.

The choice of the revascularization method in this category of patients should be determined by a cardio team based on the application of stratification scales in the aggregate, and integrated approach.

Key words: coronary heart disease, atherosclerosis, coronary arteries, stenting, aortic coronary artery bypass graft, anterior descending artery, cardiovascular diseases.

For citation: Kolupaev A.N., Malchikova S.V. Evaluation of early results of revascularization in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome with proximal left anterior descending coronary artery disease, including isolated and multivessel stenoses // RMJ. 2018. № 6(1). P. 19–24.

ВВЕДЕНИЕ

В подавляющем большинстве случаев в основе течения такого заболевания, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) лежит морфологический субстрат — стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (КА). У значительной части больных консервативная терапия не приводит к необходимому результату, что заставляет прибегать к интервенционному/оперативному лечению, которое механически восстанавливает кровоток [1]. Восстановление нормальной проходимости коронарных сосудов на сегодняшний день является основным патогенетическим методом лечения ИБС, позволяющим улучшить качество жизни и благоприятно повлиять на отдаленный прогноз у данной категории больных. Эндоваскулярные методы реваскуляризации наряду с оперативным лечением благодаря патогенетическому характеру вмешательства получили широкое распространение в современной кардиологической практике. Формирование лучшего варианта реваскуляризации для конкретного пациента нередко требует сотрудничества кардиологов, кардиохирургов и других консультирующих специалистов при необходимости [2].

По мере улучшения технического оснащения отделений и накопления опыта данные методы заняли лидирующие позиции в терапии ИБС [3]. Особенно это касается нестабильных сердечно-сосудистых катастроф. Долгое время считалось, что острый коронарный синдром (ОКС) — это самостоятельный синдром, занимающий промежуточное положение в иерархии клинических проявлений ИБС между стабильной стенокардией и инфарктом миокарда (ИМ). Однако в основе этого синдрома лежат те же патофизиологические механизмы, что и при ИМ: надрыв нестабильной атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом и различной степенью выраженности клинического течения заболевания [4]. Наиболее частая форма манифестации ОКС — ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), заболеваемость и смертность при котором также сохраняются на высоком уровне и сопоставимы с таковыми при ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST). Эта категория пациентов представляет собой одну из наиболее сложных для выбора оптимальной тактики лечения.

Пациенты с ОКСбпST с такими осложнениями, как гемодинамическая нестабильность или кардиогенный шок, рецидивирующая или продолжающаяся боль в грудной

клетке, резистентная к терапии, жизнеугрожающие аритмии или остановка сердца, механические осложнения ОКС, острая сердечная недостаточность с рефрактерной стенокардией или отклонением сегмента ST, повторные динамические изменения сегмента ST или зубца T, особенно с преходящей элевацией сегмента ST, представляют собой группу очень высокого риска. Им необходимо проведение экстренной коронароангиографии (КАГ) — в период менее 2 ч от появления симптомов [5]. Несомненно, сроки ранней КАГ и, при необходимости, реваскуляризации должны зависеть от стратификации риска на основе шкалы GRACE или определяться исходя из наличия критериев высокого риска для инвазивного лечения. Преимущества инвазивной стратегии в течение 24 ч у пациентов высокого риска очевидны. Исследование TIMACS показало на 38% меньшую частоту смерти, ИМ и инсульта в течение 6 мес. у такой категории пациентов [6, 7]. Поражение передней нисходящей артерии является наиболее частой причиной симптом-зависимого стеноза (как при ОКСпST, так и при ОКСбпST) — около 40% пациентов [7–12].

На сегодняшний день нет четких рекомендаций и остается много вопросов относительно выбора стратегии прямой реваскуляризации миокарда у больных с ОКСбпST, имеющих одно- или мультисосудистое (МС) поражение КА: чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием симптом-связанной артерии, стентирование нескольких артерий при МС поражении, выполнение коронарного шунтирования (КШ), гибридная реваскуляризация, сроки инвазивного лечения. У трети пациентов с ОКСбпST выявляются изолированные стенозы, коррекция которых происходит одномоментно, примерно у половины пациентов — МС поражения. Соотношение пациентов, которым подходило инвазивное лечение — операция КШ и ЧКВ, при МС поражениях составляло 20% и 80% соответственно [13]. Решение кардиокоманды должно быть принято как можно быстрее, с учетом клинического состояния пациентов и анатомии коронарных сосудов [14].

Цель исследования: оценить и сравнить непосредственные результаты реваскуляризации миокарда (ЧКВ/КШ) у пациентов, перенесших ОКСбпST, у которых по данным КАГ выявлен стеноз проксимальной трети передней нисходящей артерии (п/3 ПНА) как изолированное поражение или часть МС поражения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С января по декабрь 2016 г. было отобрано 103 пациента с ОКСбпST, которым впоследствии было проведено инвазивное/оперативное лечение, средний возраст пациентов составил $61,0 \pm 8,5$ года (68,93% мужчин и 31,07% женщин). Критерии включения: поражение п/3 ПНА как изолированное или часть МС поражения по данным КАГ. Критерии исключения: пациенты, которым ранее была проведена оперативная реваскуляризация (КШ, гибридная реваскуляризация) п/3 ПНА.

Больные наблюдались в 2 группах в соответствии с выбранным методом реваскуляризации. Одной группе выполнялась операция КШ, другой — ЧКВ. Эндоваскулярное лечение и оперативное вмешательство проводились на базе регионального сосудистого центра (РСЦ) КОГБУЗ КОКБ г. Кирова. Конечными точками исследования стали смерть, ИМ, ассоциированный с АКШ/ЧКВ, острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА), послеоперационные осложнения. Конечные точки оценивались в период от госпитализации в РСЦ по поводу ОКСбпST до окончания госпитального периода долечивания в центре реабилитации.

Инвазивная КАГ выполнена на современных ангиографических комплексах Philips Allura 2000 и GE Innova 3100IQ опытными рентгенохирургами КОКБ. Ежегодно в отделении выполняется до 2500 диагностических процедур и до 500 высокотехнологичных лечебных интервенций. Эхокардиоскопия выполнена с помощью ультразвукового сканера Vivid E9 GE Healthcare с доплером.

Каждая из групп пациентов оценивалась по риску неблагоприятного исхода и определения показаний к активной инвазивной тактике при ОКС, на основании шкалы ангиографической характеристики коронарного русла SYNTAX. Шкала была разработана для оценки анатомически сложных поражений КА у больных со стенозом ствола левой КА и МС поражением КА. Подсчет баллов проводился в несколько этапов. Первый этап — это определение типа коронарного кровоснабжения. Второй этап — оценка сегментарного поражения КА, которое напрямую влияет на суммарный балл, а каждому сегменту КА назначается весовой коэффициент в зависимости от его расположения — от 0,5 (за дистальные сегменты) до 6 (за стеноз ствола ЛКА при левом типе). Третий этап — оценка диаметра стеноза, а в случае окклюзии — баллы за ее особенности. Следующие этапы: оценка три- и бифуркационных стенозов; аорто-остальное поражение КА; наличие сильных извитостей КА; определение длины стеноза, кальцификации и наличия тромбоза. Завершающий этап — определение наличия диффузно пораженных и суженных сегментов дистального стеноза, т. е. не менее 75% длины артерии дистальнее стеноза имеет диаметр < 2 мм.

Группа пациентов, которым было проведено КШ, также оценивалась на основании шкалы EuroScore 2. Это шкала для оценки риска неблагоприятного (летального) исхода в периоперационном периоде КШ на сердце. Она основана на следующих показателях: пол, возраст, клиренс креатинина, экстракардиальная артериопатия (хромата, каротидная окклюзия или стеноз $> 50\%$, ампутация, предыдущее или запланированное вмешательство на брюшной аорте, артериях конечностей или сонных артериях), тяжелое ухудшение подвижности (дисфункция опорно-двигательного аппарата или неврологическая дисфункция), хроническая болезнь легких (долгосроч-

ное использование бронходилататоров или стероидов для лечения заболеваний легких), активный эндокардит (пациент все еще на лечении антибиотиками при эндокардите во время операции), желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков, предоперационный сердечный массаж, предоперационная вентиляция легких перед анестезией, предоперационные инотропы, предоперационная острая почечная недостаточность (анурия или олигурия < 10 мл/ч), класс стенокардии перед операцией, ИМ, перенесенный в течение 90 дней, легочная гипертензия, систолическое давление легочной артерии, показатели фракции выброса левого желудочка и объем оперативного вмешательства на сердце, который предстоит провести (КШ, замена клапана, замена части аорты, лабиринт, резекция кардиальной опухоли) [15, 16].

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе STATISTICA 10.0. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова — Смирнова. Результаты представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Количественные данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение количественных данных из совокупностей с распределением, отличающимся от нормального, проводилось с применением критерия Манна — Уитни. Сравнение качественных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группу КШ было включено 63 (61,17%) пациента, в группу ЧКВ — 40 (38,83%) больных. Средний возраст в группах составил $61,7 \pm 7,8$ и $60,7 \pm 9,7$ года соответственно ($p > 0,05$). В группе КШ мужчин было 63,5%, женщин — 36,5%, в группе ЧКВ — 77,5% мужчин и 22,5% женщин ($p > 0,05$). В таблице 1 представлена клиническая характеристика больных до поступления в РСЦ.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных до поступления в РСЦ

Показатель/группа	КШ (n=63)	ЧКВ (n=40)	p
Стаж ИБС (лет)	$3,9 \pm 3,8$	$3,4 \pm 3,9$	$p > 0,05$
Дебют ИБС – ОКСбпST	14 (22,2%)	9 (22,5%)	$p > 0,05$
Наличие ОКСпST в анамнезе	12 (19,0%)	14 (35,0%)	$p > 0,05$
Стаж ГБ	$12,2 \pm 5,6$	$10,3 \pm 6,9$	$p > 0,05$
ГБ 2 степени повышения АД	31 (49,2%)	17 (42,5%)	$p > 0,05$
ГБ 3 степени повышения АД	29 (46,0%)	19 (47,5%)	$p > 0,05$
Отсутствие ГБ	3 (4,8%)	4 (10,0%)	$p > 0,05$
ХСН I стадия	41 (65,1%)	25 (62,5%)	$p > 0,05$
ХСН II а стадия	22 (34,9%)	15 (37,5%)	$p > 0,05$
Курение	22 (34,9%)	12 (30,0%)	$p > 0,05$
Гиперхолестеринемия	39 (61,9%)	19 (47,5%)	$p > 0,05$
Избыточная масса тела	27 (42,8%)	18 (45,0%)	$p > 0,05$
Ожирение 1 степени	11 (17,5%)	8 (20,0%)	$p > 0,05$
Ожирение 2 степени	4 (6,4%)	1 (2,5%)	$p > 0,05$

Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь, АД – артериальное давление, ХСН – хроническая сердечная недостаточность. Данные представлены в абсолютных значениях и процентном отношении от больных в группе.

Как видно из таблицы 1, различий в 2 группах по признакам не было. Обращает на себя внимание тот факт, что 20,9% и 22,5% больных (в группах КШ и ЧКВ соответственно) имели анамнез ИБС более 10 лет. В течение этого времени до ОКС стенокардия напряжения у всех больных сохранялась на уровне 2 функционального класса — болевой синдром возникал при быстрой ходьбе или подъеме по лестнице, ходьбе в гору, ходьбе или подъеме по лестнице после еды, при холодном ветре, эмоциональном стрессе. У курящих пациентов (34,9% и 30,0% в группах КШ и ЧКВ соответственно) стаж курения составил более 15 лет.

До поступления в РСЦ полную базисную терапию ИБС (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокатор, статины, ацетилсалициловая кислота) получали 23 (36,5%) и 20 (50,0%) пациентов в группах КШ и ЧКВ соответственно ($p>0,05$).

В структуре диагноза ОКСбпST выделялись: прогрессирующая стенокардия, впервые возникшая стенокардия, ИМбпST. В группе КШ преобладали больные с ИМбпST (52,4%), в группе ЧКВ — пациенты с прогрессирующей стенокардией (57,5%) (табл. 2). Значимые различия в обеих группах наблюдались лишь по количеству пациентов с прогрессирующей стенокардией. Суммарный кардиоваскулярный риск (СКР) в 87,3% и 87,5% случаев в группах КШ и ЧКВ соответственно определялся как очень высокий.

В структуре коморбидной патологии были выделены: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), нарушения ритма сердца (НРС) в виде фибрилляции предсердий (ФП), желудочковых экстрасистол (ЖЭС) высоких градаций (4 А по Лауну и выше), гемодинамически значимый атеросклероз периферических артерий (в т. ч. стенозы общей / внутренней сонной артерии более 50%, хроническая артериальная недостаточность артерий нижних конечностей 2 Б и более), перенесенное нарушение мозгового кровообращения (НМК) или ТИА, персистирующее течение бронхиальной астмы (БА). Данные представлены в таблице 3.

Статистически значимые различия между группами были только по наличию у пациентов значимого атеросклероза периферических артерий (4,8% и 17,5% для групп КШ и ЧКВ соответственно). По наличию остальных нозологий различий между группами не было.

Обе группы характеризовались высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых катастроф, т. к. все пациенты, включенные в исследование, имели первичный критерий для раннего инвазивного лечения (динамические изменения сегмента ST / зубца Т на электрокардиограмме).

При проведении интервенционной КАГ в группе КШ оценка по шкале SYNTAX составила $18,6 \pm 7,0$ баллов, для группы ЧКВ — $9,9 \pm 3,9$ балла ($p<0,05$).

Группы статистически значимо различались по таким показателям, как значимое поражение ствола ЛКА ($p<0,01$), количество изолированных и МС стенозов ($p<0,01$), протяженных стенозов ПНА и устьевых поражений п/3 ПНА ($p<0,01$). В случае изолированных стенозов п/3 ПНА от 50% до 80% при технической возможности выполнения предпочтительно отдавалось ЧКВ. При стенозах п/3 ПНА 90% и более ЧКВ *ad hoc* выполнялось исходя из клинического состояния пациента: неоднократное рецидивирование болевого синдрома, нестабильность показателей гемодинамики. В то же время обращает на себя внимание развитие мощных коллатералей в группе КШ у пациентов с МС

Таблица 2. Характеристика больных по структуре диагноза

Группы пациентов	Прогрессирующая стенокардия	Впервые возникшая стенокардия	ИМбпST
КШ (n=63)	23 (36,5%)	7 (11,1%)	33 (52,4%)
ЧКВ (n=40)	23 (57,5%)	3 (7,5%)	14 (35,0%)
p	$p<0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Примечание. Все данные представлены в абсолютных значениях и процентном отношении от больных в группах КШ и ЧКВ соответственно.

Таблица 3. Характеристика групп больных по коморбидности

Коморбидная патология	КШ (n=63)	ЧКВ (n=40)	p
СД 2 типа	13 (20,6%)	8 (20,0%)	$p>0,05$
ФП	5 (7,9%)	5 (12,5%)	$p>0,05$
ЖЭС высоких градаций	6 (9,5%)	3 (7,5%)	$p>0,05$
Значимый атеросклероз периферических артерий	3 (4,8%)	7 (17,5%)	$p<0,05$
Значимый атеросклероз брахиоцефальных артерий	7 (11,1%)	4 (10,0%)	$p>0,05$
НМК или ТИА	9 (14,3%)	4 (10,0%)	$p>0,05$
Бронхиальная астма	3 (4,8%)	2 (5,0%)	$p>0,05$
ХБП стадия 3А и больше	5 (7,9%)	0 (0,0%)	$p>0,05$
Язвенная болезнь желудка / 12-перстной кишки в анамнезе	6 (9,5%)	6 (15,0%)	$p>0,05$

Примечание. Данные представлены в абсолютных значениях и процентном отношении от больных в группе.

поражением, которые обеспечивали хорошее ретроградное заполнение кровотока ниже места значимого стеноза КА. В 22,2% случаев были сформированы значимые перетоки между бассейнами левой и правой КА (табл. 4).

Таблица 4. Анатомическая характеристика коронарного русла групп пациентов с ОКСбпST и гемодинамически значимым поражением проксимальной трети ПНА

Показатель	КШ (n=63)	ЧКВ (n=40)	p
SYNTAX, баллы	$18,6 \pm 7,0$	$9,9 \pm 3,9$	$p<0,05$
Стеноз ствола ЛКА > 50%	17 (27,0%)	0 (0,0%)	$p<0,01$
Изолированные стенозы ПНА	3 (4,8%)	18* (45,0%)	$p<0,01$
Окклюзия	8 (12,7%)	3 (7,5%)	$p>0,05$
Субокклюзия	9 (14,3%)	7 (17,5%)	$p>0,05$
Значимые перетоки между бассейнами ЛКА и ПКА	16 (25,4%)	3 (7,5%)	$p<0,01$
Устьевые поражения п/3 ПНА	7 (11,1%)	0 (0,0%)	$p<0,05$
Протяженные стенозы	14 (22,2%)	2 (5,0%)	$p<0,05$

Примечание. * Поражение проксимальной трети ПНА, стеноз более 50% — 5 (12,5%) пациентов: 3 из них имели протяженный стеноз ПНА (п/3+с/3), стеноз п/3 70% имели 5 (12,5%) пациентов, стеноз 80% — 2 (5,0%) пациента, стеноз 90% — 5 (12,5%) пациентов, окклюзию — 2 (5,0%) пациента (сформированы перетоки между бассейнами ЛКА и ПКА). Окклюзия (сужение коронарной артерии 100%) и субокклюзия (сужение коронарной артерии 95–99% — субтотальный стеноз) — ПНА. Протяженные стенозы — стенозы более 50% длиной более 20 мм (значимый стеноз двух сегментов ПНА (устье с п/3 или п/3 и с/3)).

Большинство данных представлено в таблице 4 в абсолютных значениях и процентном отношении от больных в группах КШ и ЧКВ соответственно, где n — количество больных в группе.

Всем пациентам из группы КШ риск неблагоприятных исходов оперативного лечения был подсчитан также по шкале EuroScore 2. Показатели в среднем составили $1,25 \pm 0,58\%$, что оценивается как средний риск развития летального исхода в периоперационном периоде.

По показателям ФВ ЛЖ при проведении дооперационной эхокардиоскопии (Эхо-КС) группы оказались сопоставимы ($p=0,55$), для группы КШ ФВ ЛЖ по Симпсону составила $59,3 \pm 7,8\%$, для группы ЧКВ — $58,1 \pm 7,1\%$. По всем остальным показателям, представленным в таблице 5, различий между группами также не было. Тяжелая клапанная патология (стеноз или недостаточность 2 степени и выше, требовавшие хирургической коррекции) отсутствовала у пациентов обеих групп.

Сроки оперативного лечения в группе КШ составляли в среднем $18,03 \pm 7,8$ дня, в группе ЧКВ — $7,2 \pm 7,9$ дня ($p < 0,01$). Такие сроки при проведении ЧКВ обусловлены переводом пациентов из других медицинских учреждений, в т. ч. из районов Кировской области (у больных неоднократно рецидивировал болевой синдром), или самостоятельным поздним обращением пациента.

В группе КШ все больные подвергались операции маммарокоронарного шунтирования, аутовенозного КШ в условиях гипотермической перфузии и фармакохолодовой кардиopleгии. Данные о проведенных вмешательствах отражены в таблице 6.

У большинства пациентов было выполнено шунтирование 3 сосудов (42,8%).

Все процедуры стентирования выполнены одномоментно *ad hoc* при проведении инвазивной КАГ. Как видно из таблицы 7, преобладало ЧКВ с проведением стентирования одного сосуда голометаллическим стентом.

При сравнении одномоментного стентирования 2 артерий и двухсосудистого шунтирования предпочтение отдавалось оперативному лечению в 5,0% и 28,6% случаев для групп ЧКВ и КШ соответственно ($p < 0,01$).

После вмешательства при оценке непосредственных результатов отмечено, что частота ИМ, ассоциированного с реваскуляризацией, составила 3,2% (2 пациента) в группе КШ, в группе ЧКВ — 5% ($p > 0,05$). Диагноз ассоциированного ИМ устанавливался на основании данных ЭКГ (отрицательная динамика сегмента ST), данных Эхо-КС после вмешательства (появление зон акинезии), показателей кардиоспецифических ферментов (оценивался количественный показатель тропонина, превышающий $0,3$ нг/мл). Встречаемость геморрагических осложнений составила 3,2% в группе КШ (2 пациента), 0,0% — в группе ЧКВ ($p > 0,05$). В группе КШ непосредственную роль сыграли несостоятельность шва и, как следствие, развитие гемоперикарда и гемоторакса в раннем послеоперационном периоде. Осложнения в виде НРС: ФП — 4,8%, желудочковая тахикардия — 1,6% в группе КШ, ФП — 2,5% в группе ЧКВ на сроке от 0 до 5 дней после оперативного вмешательства ($p > 0,05$). После операции у 3,2% больных проводилась рестернотомия по поводу развития геморрагических осложнений в виде выраженного, нарастающего в динамике гемоторакса и гемоперикарда, в 1,6% случаев наблюдался осумкованный плеврит. Инфекционные осложнения в виде лихорадки (1,6% случаев) и развитие долевой пневмонии (3,2% случаев) были зарегистрированы

Таблица 5. Характеристика больных по данным Эхо-КС

Показатели	КШ (n=63)	ЧКВ (n=40)	p
ФВ ЛЖ, %	$59,3 \pm 7,8\%$	$58,1 \pm 7,1\%$	$p=0,55$
Нарушение локальной сократимости	11 (17,5%)	13 (32,5%)	$p > 0,05$
Недостаточность аортального клапана легкая	7 (11,1%)	10 (25,0%)	$p > 0,05$
Стеноз аортального клапана легкий	1 (1,5%)	1 (2,5%)	$p > 0,05$
Концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ	15 (23,8%)	12 (30,0%)	$p > 0,05$
Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ	16 (25,4%)	8 (20,0%)	$p > 0,05$
Эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ	8 (12,7%)	5 (12,5%)	$p > 0,05$
Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ	30 (47,6%)	18 (45,0%)	$p > 0,05$

Примечание. Большинство данных представлено в таблице в абсолютных значениях и процентном соотношении от больных в группах КШ и ЧКВ соответственно, где был выявлен признак.

Таблица 6. Проведенное инвазивное лечение в группе КШ (n=63)

Количество шунтов	1	2	3	4	5
	6 (9,5%)	18 (28,6%)	27 (42,8%)	10 (15,9%)	2 (3,2%)

Примечание. Данные представлены в таблице в абсолютных значениях и процентном соотношении от больных в группе.

Таблица 7. Проведенное инвазивное лечение в группе ЧКВ (n=40)

Количество стентов	Без лекарственного покрытия	С лекарственным покрытием
1	33* (82,5%)	4 (10,0%)
2	2 (5,0%)	1 (2,5%)

Примечание. *Из 37 пациентов, которым проводилась ЧКВ с постановкой 1 стента, стентирование ПНА проводилось всем пациентам. Данные представлены в таблице в абсолютных значениях и процентном соотношении от больных в группе.

у пациентов группы КШ, в группе ЧКВ осложнений такого характера зарегистрировано не было ($p > 0,05$). Посткардиотомный синдром в группе КШ был представлен гидротораксом у 34,8% пациентов и гидроперикардом у 27,0% пациентов. Показатель летальности составил 1,6% в группе КШ, в группе ЧКВ умерших не было ($p > 0,05$).

Выводы

1. В настоящее время решение о способе прямой реваскуляризации миокарда у исследуемой категории пациентов должно приниматься на основании применения шкал стратификации рисков и при комплексном подходе кардиокоманды. Анатомическая классификация по SYNTAX наиболее важна для выбора стратегии реваскуляризации. В нашей работе выявлено увеличение сроков ранних инвазивных вмешательств, что связано с территориальным фактором, а также с поздним обращением пациентов за медицинской помощью.

2. Группы пациентов КШ и ЧКВ не отличались по клиническим показателям, показателям Эхо-КС и по предшествующей ОКС базисной терапии ИБС. В плане коморбидной патологии статистически значимые различия были лишь в наличии значимого атеросклероза периферических артерий ($p < 0,05$).
3. Результаты исследования у больных со значимыми МС стенозами и поражениями ствола ЛКА более 50%, протяженными стенозами ПНА, устьевыми поражениями ПНА свидетельствуют о целесообразности проведения оперативного лечения — операции АКШ, что и было показано в исследовании.
4. В случае изолированных стенозов п/3 ПНА от 50% до 80% при технической возможности выполнения предпочтение отдавалось ЧКВ. При стенозах п/3 ПНА 90% и более ЧКВ *ad hoc* выполнялось исходя из клинического состояния пациента (неоднократно рецидивирования болевого синдрома, нестабильности показателей гемодинамики).
5. В шкалах для выявления ангиографического статуса не учитываются имеющиеся у больных значимые перетоки между бассейнами ЛКА и ПКА.
6. КШ обладает большим риском осложнений.

Литература

1. Карпов Ю. А., Самко А. Н., Буза В. В. Коронарная ангиопластика и стентирование. М.: МИА, 2010. С. 10–14 [Karpov Yu. A., Samko A. N., Buza V. V. Koronarnaya angioplastika i stentirovanie. M.: MIA, 2010. S. 10–14 (in Russian)].
2. Head S. J., Kaul S., Mack M. J. et al. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease // *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34 (32). P. 2510–2518.

3. Савченко А. П., Черкавская О. В., Руденко Б. А., Болотов П. А. Интервенционная кардиология. Коронарная ангиография и стентирование: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 79 [Savchenko A. P., Cherkavskaya O. V., Rudenko B. A., Bolotov P. A. Intervencionnaya kardiologiya. Koronarnaya angiografiya i stentirovanie: rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2010. S. 79 (in Russian)].
4. Волков В. С. Экстренная диагностика и лечение в неотложной кардиологии: руководство для врачей. М.: МИА, 2010. С. 163 [Volkov V. S. Ehkstretnaya diagnostika i lechenie v neotlozhnoj kardiologii: rukovodstvo dlya vrachej. M.: MIA, 2010. S. 163 (in Russian)].
5. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015 // Российский кардиологический журнал. 2016. № 3. С. 9–63 [Rekomendacii ESC po vedeniyu pacientov s ostrym koronarnym sindromom bez stojkogo pod'emom segmenta ST 2015 // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2016. № 3. S. 9–63 (in Russian)].
6. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014 года // Российский кардиологический журнал. 2015. № 2. С. 5–81 [Rekomendatsii ESC/EACTS po revaskulyarizatsii miokarda 2014 goda // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2015. № 2. S. 5–81 (in Russian)].
7. Mehta S. R., Granger C. B., Boden W. E. et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 360 (21). P. 2165–2175.
8. Montalescot G., Bolognese L., Dudek D. et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369 (11). P. 999–1010.
9. Kastrati A., Neumann F. J., Mehilli J. et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention // *N Engl J Med*. 2008. Vol. 359 (7). P. 688–696.
10. Thiele H., Rach J., Klein N. et al. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig immediate versus early and late Percutaneous coronary intervention trial in NSTEMI (LIPISA-NSTEMI trial) // *Eur Heart J*. 2012. Vol. 33 (16). P. 2035–2043.
11. Ndrepepa G., Mehilli J., Schulz S. et al. Patterns of presentation and outcomes of patients with acute coronary syndromes // *Cardiology*. 2009. Vol. 113 (3). P. 198–206.
12. Kerensky R. A., Wade M., Deedwania P. et al. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory // *J Am Coll Cardiol*. 2002. Vol. 39 (9). P. 1456–1463.
13. Ben-Gal Y., Moses J. W., Mehran R. et al. Surgical vs. percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUTITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial // *JACC Cardiovasc Interv*. 2010. Vol. 3 (10). P. 1059–1067.

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



Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

XIII Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

Москва  КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Ацетилсалициловая кислота в практике врача-терапевта

Д.м.н. В.В. Кашталап^{1,2}, член-корр. РАН О.Л. Барбараш^{1,2}

¹ НИИ КПССЗ, Кемерово

² ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье представлено современное состояние вопроса использования ацетилсалициловой кислоты (АСК) в практике врача-терапевта на основании современных клинических рекомендаций, результатов рандомизированных клинических исследований. Показано преимущество применения кишечнорастворимых форм препарата. Описан механизм антитромбоцитарного действия АСК. Подробно рассмотрены возможности применения АСК для первичной и вторичной профилактики атеротромботических осложнений ишемической болезни сердца. Доказательная база длительного применения аспирина для профилактики таких повторных сердечно-сосудистых событий, как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт и ассоциированная с ними смертность, в настоящее время не вызывает сомнений. Длительный прием АСК с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых событий лицами без клинических проявлений атеросклероза не обеспечивает снижение сердечно-сосудистой смертности и при этом увеличивает частоту больших желудочно-кишечных и экстракраниальных кровотечений. Рассмотрены вопросы безопасности применения АСК и возможности снижения риска гастропатии. Показаны дополнительные эффекты АСК в отношении профилактики некоторых форм онкопатологии. Так, ежедневное использование аспирина в дозировке 75–100 мг ассоциируется со снижением риска колоректального рака и других видов онкопатологии.

Ключевые слова: атеротромбоз, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистая смертность, острый коронарный синдром, ацетилсалициловая кислота, аспирин, Сановаск.

Для цитирования: Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Ацетилсалициловая кислота в практике врача-терапевта // РМЖ. 2018. № 6(1). С. 25–28.

ABSTRACT

Acetylsalicylic acid in the practice of a therapist

Kashtalap V.V.^{1,2}, Barbarash O.L.^{1,2}

¹ Kuzbass Cardiology Center, Kemerovo

² Kemerovo State Medical University

The article presents the current state of the use of acetylsalicylic acid (ASA) in the practice of a physician based on current clinical recommendations and the results of randomized clinical trials. The advantage of using enteric forms of the drug is shown. The mechanism of antiplatelet action of ASA is described. The possibilities of using ASA for primary and secondary prevention of atherothrombotic complications of ischemic heart disease are discussed in detail. The evidence base for the long-term use of aspirin for the prevention of such repeated cardiovascular events as myocardial infarction, unstable angina, ischemic stroke, and associated mortality is now undoubted. Long-term use of ASA for primary prevention of cardiovascular events by persons without clinical manifestations of atherosclerosis does not provide a reduction in cardiovascular mortality and at the same time increases the incidence of large gastrointestinal and extracranial bleeding. The issues of safety of ASA and the possibility of reducing the risk of gastropathy are considered. Additional effects of acetylsalicylic acid on the prevention of certain forms of oncopathology are shown. So the daily use of aspirin in a dosage of 75–100 mg is associated with a decrease in the risk of colorectal cancer and other types of oncology.

Key words: atherothrombosis, ischemic heart disease, cardiovascular diseases, cardiovascular mortality, acute coronary syndrome, acetylsalicylic acid, aspirin, Sanovasc.

For citation: Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Acetylsalicylic acid in the practice of a therapist // RMJ. 2018. № 6(1). P. 25–28.

ВВЕДЕНИЕ

Ацетилсалициловая кислота (АСК) (лат. *Acidum acetylsalicylicum*, салициловый эфир уксусной кислоты) — лекарственный препарат, оказывающий антиагрегантное, анальгезирующее, жаропонижающее, противовоспалительное действие, он широко используется практическими врачами и входит в список важнейших

лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения [1], а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств Российской Федерации [2]. Впервые в чистом виде АСК была синтезирована немецким химиком F. Hofmann в 1897 г. Лишь в 1967 г. исследователи H.J. Weiss и A.L. Aledort установили, что АСК в дозе 100 мг/сут ингибирует агре-

гацию тромбоцитов [3]. Понимание механизма анти-тромбоцитарного действия АСК стало возможным после высказанного английским фармакологом J. R. Vane в 1971 г. предположения о том, что препарат угнетает синтез простагландинов (ПГ) [4]. В этом же году J. H. Smith и A. L. Willis описали механизм действия АСК, связанный с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) -1 тромбоцитов [5].

Следствие необратимого ингибирования ЦОГ-1 под действием АСК — уменьшение образования из арахидоновой кислоты циклических эндоперекисей ПГ G2 и ПГ H2, служащих предшественниками тромбоксана A2, который, в свою очередь, является основным индуктором агрегации тромбоцитов и мощным вазоконстриктором, он высвобождается из тромбоцитов при их активации. Блокада синтеза тромбоксана A2 под действием АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцита (в течение 7–10 дней). Было выяснено, что антиагрегационный эффект АСК — дозозависимый. Использование малых доз АСК (75–150 мг/сут) оптимально, поскольку при достаточной блокаде синтеза тромбоксана A2 в наименьшей степени угнетается синтез ПГ I2 — важнейшего антиагреганта и вазодилатора.

Снижение синтеза простагландина I2 в эндотелии сосудов может наблюдаться при дозах АСК более 300 мг/сут. Именно поэтому в профилактике атеротромбоза применение АСК в дозировке более 300 мг/сут нецелесообразно из-за снижения его антитромбоцитарного эффекта.

Кроме того, при использовании малых доз АСК в меньшей степени ингибирует образование ПГ E2 — цитопротектора слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что может ослаблять его локальный ulcerогенный эффект [2].

АСК (аспирин) — первый антиагрегантный препарат, который и сегодня остается наиболее известным и широко применяемым в клинической практике медикаментозным препаратом для пожизненной профилактики и лечения атеротромбоза. При этом именно аспирин рассматривается как «золотой стандарт» для тестирования новых антиагрегантных препаратов в рандомизированных клинических исследованиях.

АСК после поступления в ЖКТ достаточно быстро всасывается в желудке и в тонком кишечнике, его период полувыведения $T_{1/2}$ составляет не более 15–20 мин. Концентрация АСК в плазме крови достигает пика через 30–40 мин, а подавление функции тромбоцитов наблюдается уже через 1 ч после приема. При этом антитромботическое действие АСК наблюдается в интервале от 24 до 48 ч после приема, что позволяет назначать ее 1 р./сут [2].

У широко используемых кишечнорастворимых форм АСК всасывание замедлено, и пиковая концентрация в плазме наступает через 3–4 ч. В связи с такими особенностями фармакокинетики кишечнорастворимую форму аспирина рационально использовать только для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Как правило, желаемый уровень агрегации тромбоцитов может быть обеспечен при применении 100 мг аспирина. При острых ситуациях следует принять нагрузочную дозу быстрорастворимого аспирина или разжевать таблетку обычного аспирина (250–500 мг). Если же разжевать таблетку кишечнорастворимой формы АСК, то максимальное антиагрегационное действие наступает через 30 мин [6].

АСК и вторичная профилактика

Доказательная база длительного применения аспирина для профилактики повторных сердечно-сосудистых событий (инфарктов миокарда (ИМ), нестабильной стенокардии, ишемических инсультов и ассоциированной с ними смертности) в настоящее время не вызывает сомнений. Так, по данным большого метаанализа (Antiplatelet Trialists' Collaboration), включавшего более 50 исследований на 100 тыс. больных, показано, что длительное применение АСК с целью вторичной профилактики снижает частоту сердечно-сосудистой смерти на 15%, несмертельных сосудистых событий — на 30% [7]. Клиническое исследование ISIS-2 было посвящено оценке эффектов АСК у пациентов с ИМ [8]. Было установлено, что применение АСК в дозировке 160 мг с первых дней ИМ сопровождалось увеличением выживаемости этих пациентов уже через 1 мес. от начала терапии, что предупреждало развитие 38 случаев фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий на каждые 1000 пролеченных пациентов.

По данным еще одного метаанализа, применение аспирина в течение 2 лет у пациентов после ИМ ассоциировалось с абсолютным снижением риска кардиоваскулярных событий на $33 \pm 7\%$ / 1000 пролеченных больных и на $39 \pm 5\%$ / 1000 пролеченных больных в течение 1 мес.; на $27 \pm 8\%$ / 1000 пролеченных в течение 34 мес. больных после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки [9].

В клиническом исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) более 2 тыс. пациентов со стабильной стенокардией получали в течение 15 мес. аспирин 75 мг или плацебо. Суммарная частота ИМ и внезапной смерти в группе АСК снизилась на 34% ($p=0,003$), а других сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности — на 22–32% [10].

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и запланированным коронарным шунтированием (КШ) польза от применения АСК также не вызывает сомнений. По данным крупного метаанализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, применение АСК у пациентов после КШ сопровождалось снижением риска отдаленных кардиоваскулярных событий на 53% ($p=0,004$) [11]. При этом дополнительное назначение к АСК пероральных антикоагулянтов у пациентов с коронарным атеросклерозом без других отягчающих факторов (фибрилляция предсердий) не сопровождалось значимым улучшением профилактики повторных кардиоваскулярных событий на фоне достоверного повышения риска геморрагических осложнений [12].

Имеются данные клинических исследований, позволяющие «пролонгировать» терапию АСК в дозировке 75–150 мг у пациентов с ИБС до самого дня проведения КШ. При таком подходе отмечается снижение риска периперационных ишемических событий и, при соблюдении определенного алгоритма профилактики геморрагических осложнений, не наблюдается значительного повышения частоты больших кровотечений в течение и после оперативного лечения [13]. В настоящее время такой подход закреплен в ряде зарубежных клинических рекомендаций [14].

В настоящее время позиции АСК в отношении необходимости неопределенно долгого применения этого препарата в виде монотерапии или в составе двойной дезагре-

гантной терапии для профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с установленным диагнозом ИБС и других заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, у больных с любыми формами острых коронарных синдромов (ОКС), в т. ч. подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) и КШ, закреплены во всех существующих клинических руководствах.

Пациентам с ОКС, вне зависимости от его типа, показан прием аспирина неопределенно долго в сочетании с ингибитором рецепторов P2Y₁₂ (оптимально празугрел или тикагрелор) в течение 12 мес. АСК при ОКС может приниматься перорально, включая разжевывание, или в/в для полного ингибирования тромбоксан-A₂-зависимой активации тромбоцитов. Пероральная доза простой формы аспирина (в отличие от кишечнорастворимой формы) составляет 150–300 мг. Имеется ограниченное число клинических данных относительно оптимальной внутривенной дозы аспирина. С учетом того, что биодоступность перорального аспирина — 50%, соответствующая пероральная доза составляет 75–150 мг. Согласно фармакологическим исследованиям, данный низкий диапазон доз позволяет избежать ингибирования ЦОГ-2-зависимого синтеза простагличина [15]. По данным последнего рандомизированного исследования выявлено, что однократная доза АСК 250 или 500 мг в/в против 300 мг перорально была ассоциирована с более быстрым и полным ингибированием генерации тромбоксана и агрегации тромбоцитов через 5 мин, с сопоставимой частотой развития кровотечений [16].

Среди препаратов АСК новым является Сановаск (ОАО «Авексима», Россия). Сановаск покрыт кишечнорастворимой пленочной оболочкой, что способствует снижению риска возникновения осложнений. Препарат имеет дозировку 50, 75 и 100 мг. Наличие дозировки 75 мг является важным преимуществом препарата в связи с тем, что ежедневный длительный прием 75 мг АСК наиболее оптимален для профилактики атеротромботических осложнений как при монотерапии, так и при комбинации с другими антиагрегантами. По результатам экспериментальных исследований внутрижелудочное введение препарата Сановаск (100 мг) не оказывало раздражающего действия на пищевод, желудок и кишечник и не вызывало сдвигов биохимических показателей крови и изменения со стороны внутренних органов, что позволило отнести препарат к малотоксичным лекарственным веществам [17].

Следует отметить, что в качестве альтернативы АСК у пациентов с непереносимостью или гиперчувствительностью к последней показана длительная терапия другим антиагрегантным препаратом клопидогрелом 75 мг/сут с целью профилактики ишемических осложнений при диагностированном атеросклеротическом поражении коронарных артерий или других сосудистых бассейнов (класс рекомендаций I, уровень доказательности B [18]).

Также клопидогрел является разумной альтернативой АСК у пациентов с непереносимостью или гиперчувствительностью к последнему, подвергшихся КШ (IIa, C) [18].

САНОВАСК®

Ацетилсалициловая кислота **50 мг, 75 мг, 100 мг**

для профилактики:

- Сердечно-сосудистых заболеваний
- Тромбоза вен
- Инфаркта миокарда
- Инсульта головного мозга
- **Таблетки покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой**

50 мг	N30 и N60
75 мг	N30 и N60
100 мг	N30 и N60

Разнообразие форм выпуска, в т.ч. 75 мг, облегчает подбор дозировки АСК



РУ: ЛП-003515

ОАО «Авексима», Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1, тел. +7 (495) 258-45-28

avexima®

www.avexima.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

АСК либо клопидогрел 75 мг/сут должен применяться у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей при клинически проявляющемся поражении и у пациентов с верифицированным атеросклерозом артерий брахиоцефальной зоны, вне зависимости от клинических проявлений (I, A) [18], и у пациентов после ЧКВ. Для профилактики тромбоза стентов после планового стентирования коронарных артерий у больных со стабильной ИБС и низким риском кровотечений рекомендуется сочетание аспирина с клопидогрелом в течение 6 мес. с возможностью пролонгирования до 12 мес. вне зависимости от типа стента. При наличии высокого риска кровотечений пациентам показана длительность двойной терапии от 1 до 3 мес. с периодической оценкой риска кровотечений и ишемических событий. В дальнейшем больные должны получать монотерапию аспирином или клопидогрелом [19].

АСК и первичная профилактика

Результаты нескольких крупных исследований, обобщенных в систематическом обзоре (95 тыс. участников), показали, что польза от длительного приема аспирина лицами без клинических проявлений атеросклероза сомнительна. Так, было показано снижение риска ишемических событий с 0,57% до 0,51%, при этом частота желудочно-кишечных и экстракраниальных кровотечений повысилась на 0,03% в год [20, 21]. Полученные результаты касаются и предотвращения сердечно-сосудистой смерти у пациентов старших возрастных групп с факторами риска: артериальной гипертензией, дислипидемией или сахарным диабетом, что связано с риском кровотечений, потребовавших госпитализации и переливания крови [21]. При отсутствии клинических проявлений атеросклероза (и наличии множественных факторов риска) не улучшает прогноз и комбинированная терапия аспирина с клопидогрелом [22].

Тем не менее в настоящее время продолжают крупные исследования по оценке эффективности антитромбоцитарной терапии для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у лиц с умеренным и высоким кардиоваскулярным риском [23].

Безопасность АСК

Наиболее частое нежелательное явление при длительном приеме АСК — гастротоксичность в виде различных жалоб (изжога, тошнота, рвота, боли в эпигастрии). Эта симптоматика может появляться у 25% больных и в 5–10% случаев является причиной отмены АСК [24]. Наиболее опасным осложнением при приеме АСК является желудочно-кишечное кровотечение, которое может развиваться у 2–3% пациентов на фоне приема низких доз аспирина [25]. Определено, что в течение 5 лет постоянного применения АСК следует ожидать 3 дополнительных случая тяжелых желудочно-кишечных кровотечений на 1000 больных [10].

В настоящее время разработан ряд подходов, позволяющих снижать риск развития гастропатии вследствие приема АСК: использование минимально эффективных доз, выявление факторов риска гастропатий (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, возраст пациента старше 60 лет, прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)), назначение ингибиторов протонной помпы, применение АСК в «защищенных» — кишечнорастворимых формах либо в сочетании с антацидами в одной таблетке [26].

Дополнительные эффекты АСК

В настоящее время дополнительные позитивные эффекты аспирина не вызывают сомнений в отношении профилактики онкопатологии. Так, установлено, что ежедневное использование аспирина пациентами с показаниями для АСК в дозировке 75–100 мг ассоциируется со снижением риска колоректального рака (КРР), а также, вероятно, и других видов онкопатологии на 10% в течение 10 лет лечения, что не является класс-эффектом всех НПВП. При этом у пациентов с низким и средним риском кровотечений этот протективный эффект превалирует над риском развития геморрагических осложнений терапии АСК [27].

Крупное наблюдательное исследование показало, что за 32 года наблюдения при регулярном приеме АСК снижается риск любой онкопатологии (относительный риск (ОР) — 0,97; 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,94–0,99), преимущественно за счет снижения частоты желудочно-кишечной онкопатологии (ОР — 0,85; 95% ДИ — 0,80–0,91) и особенно КРР (ОР — 0,81; 95% ДИ — 0,75–0,88). При этом минимальная длительность приема АСК, при которой реализовывались такие протективные эффекты, составляла 6 лет непрерывного приема препарата. Среди пациентов старше 50 лет регулярный прием аспирина предотвращал развитие 33 случаев КРР на 100 тыс. пациентов. При этом другие виды онкопатологии (рак молочных желез, простаты, легких) не были ассоциированы с приемом аспирина [28].

Помимо использования антиагрегантного эффекта для первичной и вторичной профилактики атеротромбоза аспирин в более высоких дозах (300–1000 мг) применяется для симптоматического лечения ряда патологических состояний и заболеваний, включая ревматическую лихорадку, болевой синдром нейрогенного генеза, системные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, остеоартрит, спондилоартропатии, системная красная волчанка), перикардит, болезнь Кавасаки [29]. По этим показаниям препарат применяется курсом, ограниченным по времени, строго по назначению врача, с применением, как правило, незащищенных (обычных) форм АСК.

Заключение

Таким образом, при правильном применении (в соответствии с показаниями, по назначению врача, в рекомендуемых дозах, длительно), с использованием кишечнорастворимой формы АСК (Сановаск, ОАО «Авексима», Россия) — это действенное средство профилактики тяжелых осложнений у больных с различными формами коронарного и некоронарного атеросклероза как в виде монотерапии (при хронической ИБС), так и в комбинации с другими дезагрегантами (при острых формах ИБС и ЧКВ). Соблюдение действующих клинических рекомендаций в отношении применения аспирина, учет показаний и противопоказаний для назначения терапии АСК неопределенно долго позволят снизить показатели сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации.

Литература

1. WHO Model List of Essential Medicines 20th List (March 2017) (Amended August 2017) (электронный ресурс). URL: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (дата обращения: 01.06.2018).
2. Бубнова М.Г. Аспирин в профилактике атеротромбоза и коронарной болезни сердца // Российский кардиологический журнал. 2010. № 4 (84). С. 115–121 [Bubnova M.G. Aspirin v profilaktike aterotromboza i koronarnoj bolezni serdca // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2010. № 4 (84). S. 115–121 (in Russian)].

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

Актуальные вопросы взаимозаменяемости лекарственных препаратов: оригинальный бисопролол или воспроизведенные лекарственные средства (дженерики)?

Д.м.н. М.А. Максимов¹, к.м.н. А.С. Ермолаева²

¹ КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

² ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются актуальные вопросы взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Считается, что применение дженерических средств существенно сокращает затраты на здравоохранение. Однако если пациент приобретает не оригинальный препарат, а низкокачественный дженерик, то в лучшем случае получает менее эффективное средство, а чаще всего — существенные нежелательные лекарственные реакции, на лечение которых тратятся средства, время и силы как пациента, так и его семьи. Воспроизведенные лекарственные препараты (дженерики), имеющие данные биоэквивалентности, далеко не всегда равны по эффективности и безопасности оригинальным препаратам. Относительно низкая стоимость дженериков — их основное и, скорее, единственное преимущество перед оригинальными средствами. Источниками низкой стоимости дженерических лекарственных средств могут являться устаревшие или упрощенные технологии производства, субстанция низкого качества, отсутствие сравнительных клинических исследований с оригиналом; отсутствие долгосрочных, многолетних исследований отдаленных последствий терапии. В статье приводятся примеры неэквивалентности присутствующих на отечественном фармацевтическом рынке воспроизведенных препаратов, в частности, дженерических препаратов бисопролола, которые отличаются от оригинального препарата и по эффективности, и по безопасности.

Ключевые слова: оригинальные препараты, воспроизведенные средства, дженерики, бисопролол, взаимозаменяемость, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность, безопасность, эффективность.

Для цитирования: Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Актуальные вопросы взаимозаменяемости лекарственных препаратов: оригинальный бисопролол или воспроизведенные лекарственные средства (дженерики)? // РМЖ. 2018. № 6(1). С. 29–32.

ABSTRACT

Topical issues of interchangeability of medicinal preparations: original bisoprolol or reproduced drugs (generics)?

Maksimov M.L.¹, Ermolaeva A.S.²

¹ Kazan State Medical University, branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² Sechenov University, Moscow

The article discusses the topical issues of the drugs interchangeability. It is believed, that the use of generic drugs significantly reduces the cost of health care. However, if the patient buys a low-quality generic instead of an original drug, he at best receives a less effective remedy, but most often — significant undesirable drug reactions, for which the money, time and efforts of the patient and his family are spent. Bioequivalent reproduced medicines (generics) are not always similar in effectiveness and safety to original drugs. The relatively low cost of generics is their main and the only advantage over the original drugs. The reasons for the low cost of generics may be obsolete or simplified production technologies, use of low-quality substances, lack of comparative clinical studies with the original drugs; absence of multi-year studies of the long-term consequences of therapy. The article gives examples of the non-equivalence of reproduced drugs, presented in the domestic pharmaceutical market, in particular, generic preparations of bisoprolol, which differ from the original drug both in efficiency and safety.

Key words: original preparations, reproduced drugs, generics, bisoprolol, interchangeability, bioequivalence, therapeutic equivalence, safety, efficacy.

For citation: Maksimov M.L., Ermolaeva A.S. Topical issues of interchangeability of medicinal preparations: original bisoprolol or reproduced drugs (generics)? // RMJ. 2018. № 6(1). P. 29–32.

«Мы не настолько богаты, чтобы покупать дешевые вещи»

ВВЕДЕНИЕ

К середине 2018 г. на российском фармацевтическом рынке насчитывается около 30 тыс. торговых наиме-

нований лекарственных препаратов [1]. По доле сегмента воспроизведенных лекарственных препаратов (дженериков) Россия (77%) занимает 3-е место после Китая и Индии.

В то же время структура рынка стран «Большой семерки» формируется иначе: в США — 12% дженериков, в Японии — 30%, в Германии — 35%, во Франции — 50%, в Англии — 55%, в Италии — 60%, в Канаде — 64%. На российском рынке отдельные оригинальные препараты имеют несколько десятков и даже сотен воспроизведенных аналогов [2]. Потребителю без медицинского образования разобраться с выбором лекарственного препарата очень сложно. Иногда неясно, почему два препарата с одним общим международным непатентованным наименованием (МНН) отличаются по цене в несколько раз. Считается, что применение дженерических средств существенно сокращает затраты на здравоохранение. Однако если пациент приобретает не оригинальный препарат, а препарат с таким же МНН, но «подешевле», зачастую низкого качества, то, скорее всего, препарат ему либо не поможет, либо поможет, но в более высоких дозах, став причиной иногда весьма тяжелых и не всегда предсказуемых нежелательных лекарственных реакций [3–6].

Воспроизведенные лекарственные препараты (дженерики), имеющие данные биоэквивалентности, далеко не всегда равны по эффективности и безопасности оригинальным препаратам. Основное отличие оригинального лекарственного средства (ЛС) от дженерика в большинстве случаев состоит в отсутствии полученных в клинических исследованиях сведений о терапевтической эффективности и безопасности препарата. Разрешение на выпуск и распространение дженерического ЛС основывается на предположении, что его терапевтическая эффективность и безопасность будут воспроизведены при соблюдении эквивалентности с оригинальным препаратом по фармацевтическим и фармакокинетическим признакам: всасыванию, распределению, метаболизму и выведению активного компонента препарата. Относительно низкая стоимость дженериков, их основное и, скорее, единственное преимущество перед оригинальными средствами, рассматриваемое в отрыве от их качества, может обернуться на практике более высокой стоимостью лечения. Помимо медицинских последствий, сопряженных с неадекватным контролем симптомов, существуют также финансовые потери, когда в случае ухудшения состояния приходится увеличивать объем медикаментозного и немедикаментозного вмешательства [5–8].

ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ДЖЕНЕРИКА ОРИГИНАЛЬНОМУ ЛЕКАРСТВЕННОМУ ПРЕПАРАТУ

Оригинальным (бренд, референтный препарат) называется лекарственный препарат, ранее неизвестный и впервые выпущенный на рынок фирмой-разработчиком, прошедший полный цикл доклинических и клинических исследований, защищенный патентом на срок до 20 лет. Преимуществами оригинальных ЛС являются: доказанные в крупных рандомизированных клинических исследованиях эффективность и безопасность, инновационность, воспроизводимость эффекта, жесткий контроль качества. Многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования имеют многомесячный, а то и многолетний период наблюдения, объективные критерии контроля и четкие конечные точки. Кроме этого, в клинических исследованиях новых оригинальных препаратов участвует достаточно большое количество пациентов, что позволяет широко и с большой степенью уверенности интерпретировать и анализировать данные. Разработка, синтез, исследование доклинической и клинической эффективности, безопасности, а также продвижение на фармацевтический рынок нового ЛС — доро-

гостоящий, длительный процесс, который впоследствии и определяет цену оригинального препарата [4–13].

Воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик) имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный (оригинальный) лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями [14]. Используя дженерик, врач и пациент предполагают его полную терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату, однако на практике это не так. Более низкая стоимость дженериков (хотя на российском рынке встречаются дженерики, которые дороже оригиналов) обусловлена тем, что отсутствуют три этапа клинических исследований. Для регистрации воспроизведенного препарата достаточно провести только исследование биоэквивалентности. Для того чтобы снизить стоимость препарата, фармацевтические компании, производящие дженерики, либо используют отличную от оригинальной технологию производства, либо находят возможность приобретения более дешевых субстанций, например с другой степенью очистки. Обычно активная субстанция приобретается в странах, малодоступных для контроля. Также источниками низкой стоимости дженерических ЛС могут являться: отсутствие сравнительных клинических исследований по сравнению с оригиналом; отсутствие изучения профиля безопасности; отсутствие долгосрочных, многолетних исследований отдаленных последствий терапии [4, 5, 12, 13].

Низкая по сравнению с оригинальным препаратом стоимость воспроизведенного препарата (дженерика) должна настораживать, а не радовать. Это может говорить об использовании устаревшего оборудования или о малоизвестном производителе и пр. Исключением могут являться разве что достаточно «старые», известные препараты, выпускающиеся более 50 лет [15].

Дженерическая замена — один из наиболее очевидных способов снижения стоимости лечения и увеличения доступности терапии, активно используемый во всем мире. Но не всегда снижение стоимости дженерического препарата оставляет сохранным качество ЛС, а подобная экономия в результате оборачивается непредвиденными тратами на увеличение дозы, добавление сопутствующей терапии, лечение побочных эффектов, а также увеличением сроков лечения. Создание ЛС, абсолютно идентичного оригинальному препарату, с технологической точки зрения является достаточно сложной задачей. Это связано с возможными различиями в производстве действующего вещества, что может приводить к изменению размера частиц, разному соотношению изомеров, кристаллических и аморфных форм. Во многих случаях оригинальные препараты и дженерики различаются по составу и количественному содержанию примесей, а также по составу вспомогательных веществ. Допустимы отличия и в процессе производства готовых лекарственных форм, и в свойствах оболочек. В результате всех этих факторов оригинальные и воспроизведенные препараты могут серьезно различаться как по терапевтической эффективности, так и по составу. Это подтверждается в ряде сравнительных исследований, проводившихся в последние годы [6, 7, 16, 17].

Так можно ли сказать, что оригинальные лекарственные препараты и дженерики полностью эквивалентны? Сопоставимость брендовых (оригинальных) и воспроизведен-

ных (дженерических) ЛС нередко подвергается сомнению. Особенно велик риск недостаточной терапевтической эффективности и нежелательных побочных явлений в случаях применения очень дешевых препаратов. Лишь надлежащий контроль сырья, процессов производства и готового продукта на разных стадиях обеспечивает адекватное качество воспроизведенных ЛС [4, 6].

Как свидетельствует реальная клиническая практика, препараты с различными торговыми названиями, имеющие в своей основе одинаковое действующее вещество, могут существенно отличаться по терапевтической эффективности [18–21]. Оценка эффективности дженерика должна основываться не только на субъективных ощущениях больного и врача, но, в первую очередь, на достижении целевых клинических точек, объективно отражающих эффект препарата: целевой уровень артериального давления (АД) и холестерина, прирост показателя форсированного выдоха, сроки нормализации температуры и эрадикации возбудителя инфекции, оценка состояния больного по специальным опросникам и т. д. Следует учитывать не только число больных, достигших в результате лечения целевых показателей «уровня здоровья», но и дозу препарата, которая потребовалась. Ярким примером клинической неэквивалентности дженерических препаратов служат данные, полученные в рандомизированном исследовании (С.В. Недогода и др.). В нем оценивалась клиническая эффективность по достижению целевого уровня АД у больных артериальной гипертонией 5 препаратов эналаприла (Ренитек — оригинальный эналаприл и Энап, Эднит, Инворил и Энам — дженерики). Указанные дженерики биоэквивалентны оригинальному препарату Ренитек (MSD). Для достижения целевого уровня АД средняя доза Ренитека для одного больного составила 12 мг/сут, Энапа — 15 мг/сут, Эднита — 15,6 мг/сут, Инворила — 20,6 мг/сут, Энама — 36,6 мг/сут. На основании полученных результатов был сделан вывод о неодинаковой терапевтической эффективности воспроизведенных препаратов эналаприла и развеян миф о дешевизне дженериков, т. к. затраты при их применении были гораздо выше, чем при использовании оригинального Ренитека [19, 20].

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР — ОРИГИНАЛЬНЫЙ БИСОПРОЛОЛ ИЛИ ДЖЕНЕРИК?

Было показано, что дженерики бета-адреноблокатора пропранолола в 40% случаев отличаются от оригинального препарата. В другом исследовании отмечено, что дженерические препараты стрептокиназы имеют различия в активности от 20,8% до 86,6% по сравнению с оригиналом [12, 18, 22]. В ряде работ показано, что различия в терапевтической эффективности и переносимости оригинальных и воспроизведенных препаратов могут нивелировать фармакоэкономические преимущества дженериков перед оригинальными препаратами. Так, к примеру, ежегодно около 20 тыс. случаев госпитализаций в США и Канаде являются последствием замены оригинального амиодарона на его копии. При этом расходы, связанные с данными дополнительными госпитализациями, могут значительно превышать суммы, сэкономленные при закупке дженериков [6, 23].

К 2018 г. в России зарегистрировано уже более 20 дженерических препаратов бисопролола: Арител, Бидоп, Биол, Бипрол, Бисогамма, Бисомор, Корбис, Кординорм, Коронал и др. Эти препараты показали свою биоэквивалентность оригинальному бисопрололу (Конкор®, производитель — «Мерк КГаА», Германия). Однако отсутствует достоверная до-

казательная база терапевтической эквивалентности дженериков препарату Конкор®. И напротив, существует несколько доказательств, что данные препараты далеко не одинаковы по эффективности и безопасности и отличаются от оригинального бисопролола даже по фармакоэкономическим параметрам далеко не в лучшую сторону [24–26, 30]. Стоит особо подчеркнуть, что приводимые обычно данные клинических и постмаркетинговых исследований описывают свойства именно оригинального препарата — Конкор®, а не его дженерических производных, которые имеют данные биоэквивалентности, но не терапевтической эквивалентности, как и большое число других дженериков, присутствующих на российском фармацевтическом рынке [12, 27–30].

В сущности, биоэквивалентность — это эквивалентность скорости и степени всасывания (биодоступности) оригинала и дженерика в одинаковых по концентрации дозах в жидкостях и тканях организма. Тест проводится с участием 18–24 здоровых добровольцев, которые однократно принимают 1 дозу изучаемого дженерика. Затем изучается концентрация препарата в крови. Согласно российским требованиям отдельные показатели фармакокинетики могут отличаться до 20% от показателей оригинального препарата [31]. Исследование на биоэквивалентности обязательно проводится для всех дженерических препаратов. Естественно, биоэквивалентность — это не гарантия, а предположение терапевтической эквивалентности и безопасности препарата. Дженерик терапевтически эквивалентен оригинальному препарату, только если по результатам клинических исследований обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и референтный препарат, чьи эффективность и безопасность установлены. Полная уверенность в сходной эффективности дженериков возможна только после проведения сравнительных рандомизированных клинических исследований на группах больных, сопоставимых по возрасту, степени тяжести и продолжительности заболевания [9–13, 18].

Примерами клинической неэквивалентности дженерических препаратов могут служить многочисленные публикации для специалистов терапевтического, кардиологического, неврологического, онкологического, дерматовенерологического профиля и пр. [4–7, 12, 32–36].

Исследование «Сравнение клинической эффективности оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких» (Григорьева Н.Ю. и др.) [24] показало, что только при назначении оригинального препарата достигаются целевой диапазон частоты сердечных сокращений (ЧСС) и улучшение функции эндотелия, что позволяет реализовать долгосрочные сердечно-сосудистые эффекты и говорить о его большей клинической эффективности. Дженерический препарат не оказывал влияния на функцию эндотелия: отсутствовали значимые изменения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), а также концентрации в сыворотке метаболитов оксида азота. Отмечено, что у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) только оригинальный бисопролол способен улучшить функциональное состояние эндотелия. Исходно у всех больных в исследовании имелись нарушения бронхиальной проходимости. Через 12 нед. у пациентов, принимавших оригинальный препарат, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) не изменились, что обусловлено доказанной высокой кардиоселективностью (1:75) бисопролола. У обследованных, принимавших дженерический препарат,

через 4 нед. лечения не отмечалось значимой динамики показателей ФВД, однако через 12 нед. зарегистрировано статистически значимое ухудшение показателей ФВД. Ухудшение бронхиальной проходимости при приеме дженерического бисопролола, вероятнее всего, обусловлено качеством его основной молекулы и находящимися в нем вспомогательных веществ, которые могли повлиять на бронхиальную проходимость. Таким образом, с целью предупреждения развития нарушений бронхиальной проходимости больным ИБС, имеющим сопутствующую ХОБЛ, следует назначать оригинальный бисопролол [20–22]. В продолжение данного исследования Н.Ю. Григорьевой и соавт. проводилась сравнительная оценка терапевтической эквивалентности оригинального бисопролола (Конкор®) и его дженериков (Бипрол, Биол, Нипертен) [25, 26]. Оригинальный бисопролол (Конкор®) оказывал более выраженное действие на ЧСС по сравнению с дженериками. Только Конкор® через 12 нед. лечения, в отличие от дженериков, оказывал выраженное положительное действие на показатель ЭЗВД (увеличивает ЭЗВД (+4,9+/-1,51%, $p<0,001$)). Снижение уровня окислительного стресса было зарегистрировано также только в группе больных, получавших оригинальный бисопролол ($p<0,001$) [25, 26].

В опубликованном в 2008 г. исследовании «Бисопролол в лечении артериальной гипертензии» (Толпыгина С.Н. и др.) [28] проводилось сравнение терапевтической эффективности и затрат на лечение оригинальным бисопрололом Конкор® и дженериком Бисогамма, где была выявлена большая эффективность первого при их одинаковой переносимости. Через 2 нед. терапии целевого АД в группе препарата Конкор® достигли 62% больных, а в группе препарата Бисогамма — лишь 43%; через 6 нед. терапии целевого АД в группе препарата Конкор® достигли 84% больных, а в группе препарата Бисогамма — лишь 62%, при этом число пациентов, получавших высокую дозу препарата Конкор® (10 мг), было меньше в сравнении с получавшими дженерик: для достижения того же эффекта доза дженерического препарата должна быть увеличена в 1,2 раза. Количество пациентов, которым пришлось добавить 2-й препарат с целью достижения контроля, в группе дженерика составило 35%, а в группе препарата Конкор® — только 13% — почти в 3 раза меньше. Расчет показателя стоимость/эффективность для препарата Конкор® составил 170 руб., для препарата Бисогамма — 202 руб. Таким образом, суммарные затраты на обеспечение эквивалентного гипотензивного эффекта оказались ниже при лечении оригинальным препаратом, чем при применении дженерика [27, 28].

Фармакоэкономический анализ использования оригинального и дженерических бисопрололов у пациентов с ИБС был представлен в работах Е.И. Тарловской и Т.И. Чудиновских [29, 30]. Проводился сравнительный клинко-экономический анализ оригинального препарата бисопролола (Конкор®) и его дженериков (Коронал, Нипертен) у больных ИБС с сохранной фракцией выброса (более 50%) после острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST с исходом в стабильную стенокардию в сочетании с артериальной гипертензией 1–2 степени и хронической сердечной недостаточностью 1–2 А стадии, I–III функционального класса. Длительность наблюдения составила 6 нед. Изучали динамику ЧСС, оценивали адекватность терапии при помощи нагрузочного тредмил-теста, рассчитывали соотношение «затраты/эффективность». В результате лечения в обеих группах отмечено достоверное увеличение объема выполненной работы (МЕТ — метаболи-

ческий эквивалент), продолжительности нагрузки и уменьшение времени восстановительного периода. Однако было выявлено, что оригинальный бисопролол урежает ЧСС более значительно в сравнении с дженерическими. Средняя доза бета-адреноблокатора в группе А (Конкор®) была меньше, чем в группах В (Нипертен) и С (Коронал) ($p<0,05$). Фармакоэкономические расчеты показали, что за 6 нед. терапии на уменьшение ЧСС на 1 удар в мин у 1 больного потрачено в группе А 48,46 руб., в группе В — 69,4 руб., в группе С — 59,06 руб. Стоимость увеличения объема выполненной работы (МЕТ) на 1% в группе А составила 12,93 руб., в группе С — 19,3 руб., стоимость увеличения общей продолжительности нагрузки на 1% в группе А — 28,38 руб., в группе С — 30,25 руб., а стоимость уменьшения времени восстановительного периода на 1% в группе А — 26,57 руб., в группе С — 39,31 руб. За 6 нед. терапии для достижения целевой ЧСС в группе А потрачено 663,75 руб., в группе С — 816,96 руб. В заключение отмечено, что при сравнении бета-адреноблокаторов — оригинального бисопролола и двух дженериков у пациентов после ОКС выявлено, что оригинальный препарат значительно превосходит дженерические препараты по пульс-урежающему эффекту. Наименьшее соотношение «затраты/эффективность» получено для оригинального бисопролола по степени урежения ЧСС и по количеству больных с положительным клиническим эффектом. Оригинальный препарат оказался более экономичным для уменьшения риска сердечно-сосудистых событий [29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственные препараты, содержащие одно и то же действующее вещество, могут различаться по составу вспомогательных веществ и оболочки, по технологии их производства и ряду других факторов, а потому не могут рассматриваться как абсолютно эквивалентные. Качество наполнителей и вспомогательных веществ также, бесспорно, имеет большое значение: любое изменение в составе вспомогательных веществ или оболочки может существенно изменить качество препарата, его действие, привести к токсическим или аллергическим явлениям. Недопустимо просто переносить данные об эффективности и безопасности, полученные на оригинальных препаратах, на воспроизведенные лекарства [3–5, 16–18, 32–42].

Можно с уверенностью сказать, что оригинальный бисопролол Конкор®, в отличие от дженериков, обеспечивает пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями эффективную кардио- и вазопroteкцию, контроль ЧСС и АД, высокую безопасность применения, доказанную в ходе многочисленных клинических исследований. Ошибочно утверждать, что биоэквивалентные оригинальному препарату Конкор® дженерики бисопролола так же клинически эффективны и безопасны.

Переход с оригинального препарата на дженерик может иметь непредсказуемые последствия для больного. Кажущаяся экономия средств при замене оригинального препарата на дженерик может привести к повышению частоты неблагоприятных реакций и утяжелению симптомов, снижению переносимости терапии и качества жизни больных, а также повлечь за собой значительное увеличение затрат. Понятие о взаимозаменяемости оригинального и воспроизведенного препарата на сегодняшний день является спорным и плохо изученным вопросом.

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

Современные принципы снижения периперационных кардиальных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах

К.м.н. О.Н. Джигоева^{1,2}, Д.О. Орлов¹, профессор Е.В. Резник², профессор И.Г. Никитин², профессор Г.В. Родоман¹

¹ ГКБ № 24 ДЗМ, Москва

² ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

По всему миру развитие осложнений при внесердечных операциях достигает от 7 до 11%, летальность составляет от 0,8 до 1,5%. Сердечно-сосудистые осложнения в периперационном периоде являются ведущей и основной междисциплинарной проблемой. При этом пациентов пожилого и старческого возраста с коморбидными заболеваниями значительно больше, чем пациентов среднего возраста, следовательно, возрастает количество хирургических вмешательств у пожилых пациентов с отягощенным кардиальным анамнезом, который не может и не должен сам по себе служить причиной отказа от оперативного лечения. Поэтому очень важной и актуальной является проблема стратификации и модификации факторов периперационного риска, систематизации схем и методик пред- и интраоперационного кардиального мониторинга, на основании которого становится возможным прогнозировать вероятность послеоперационных осложнений и оптимизировать лечебные схемы послеоперационной кардиальной поддержки в стационаре, а в последующем — и на амбулаторном этапе. Основная цель грамотного периперационного мониторинга — улучшить результаты лечения пациентов и снизить экономические затраты. В статье рассматриваются современные положения по стратификации кардиального периперационного риска при экстракардиальных вмешательствах, а также обозначаются проблемы, требующие дальнейшего изучения.

Ключевые слова: кардиальный риск, внесердечные хирургические вмешательства, периперационные осложнения.

Для цитирования: Джигоева О.Н., Орлов Д.О., Резник Е.В. и др. Современные принципы снижения периперационных кардиальных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах // РМЖ. 2018. № 6(1). С. 33–40.

ABSTRACT

Current principles of decreasing perioperative cardiac complications in extracardiac surgical interventions

Dzhigoeva O.N.^{1,2}, Orlov D.O.¹, Reznik E.V.², Nikitin I.G.², Rodoman G.V.¹

¹ Municipal Clinical Hospital No. 24, Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Throughout the world, the rate of complications in extracardiac surgeries ranges from 7 to 11%, the lethality ranges from 0.8 to 1.5%. Cardiovascular complications in the perioperative period are the main interdisciplinary problem. The comorbid background is much more common among elderly and senile patients than in middle-aged patients, that increases the number of surgical interventions performed in elderly patients with a burdened cardiac anamnesis, which cannot and should not be a reason for a refusal from surgical treatment. Therefore, the problem of stratification and modification of perioperative risk factors, the systematization of schemes and methods for perioperative and intraoperative cardiac monitoring is very important and urgent, which makes it possible to predict the probability of postoperative complications and optimize the therapeutic regimens of postoperative cardiac support in the hospital and outpatient stage. The main aim of a competent perioperative monitoring is to improve patient outcomes and reduce economic costs. The article considers the current provisions on the stratification of cardiac perioperative risk in extracardiac interventions, and identifies the problems requiring further study.

Key words: cardiac risk, extracardiac surgical intervention, perioperative complications.

For citation: Dzhigoeva O.N., Orlov D.O., Reznik E.V. et al. Current principles of decreasing perioperative cardiac complications in extracardiac surgical interventions // RMJ. 2018. № 6(1). P. 33–40.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на прогресс современной медицины и новые возможности консервативной терапии, хирургические методы лечения остаются одними из основных в тактике ведения многих заболеваний. Ежегодно во всем мире проводятся миллионы оперативных вмешательств. По всему миру развитие осложнений при внесердечных операциях достигает от 7 до 11%, летальность составляет

от 0,8 до 1,5% [1]. Ведущая роль принадлежит кардиальным осложнениям. На территории ЕС ежегодно регистрируются по меньшей мере 167 тыс. случаев кардиальных осложнений при выполнении внесердечных хирургических вмешательств, из которых 19 тыс. являются угрожающими для жизни пациента [2, 3]. Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) в периперационном периоде (т. е. на этапе подготовки к операции, непосредственно во время операции,

а также в ближайшем и отсроченном послеоперационном периоде) являются основной междисциплинарной проблемой. В настоящее время отмечается прогрессивный рост продолжительности жизни населения и, следовательно, общего количества пожилых людей. Многие пациенты старше 60 лет продолжают активную трудовую и социальную деятельность, поэтому вопрос быстрой реабилитации после хирургического вмешательства также является актуальным. В течение последующих 20 лет старение населения будет одним из основных факторов, влияющих на ведение хирургических пациентов. Согласно существующим оценкам, оперативные вмешательства у пожилых проводятся в 4 раза чаще, чем у остальных больных. При этом в Европе, согласно предварительным оценкам, число пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении, к 2020 г. возрастет на 25%, а популяция пожилых людей увеличится вдвое [1]. Следует полагать, что количество операций возрастет еще значительно, т. к. у пожилых пациентов они проводятся относительно чаще. При этом в большинстве случаев у пациентов пожилого и старческого возраста имеются коморбидные заболевания. ССО могут возникнуть у больных с ранее не диагностированной или протекающей бессимптомно (например, при сахарном диабете) ишемической болезнью сердца (ИБС), дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), клапанными пороками и нарушениями ритма. Дисфункция ЛЖ и аритмии могут возникать вследствие различных причин в любом возрасте. Однако в связи с тем, что распространенность как ИБС, так и поражений клапанов и аритмий с возрастом увеличивается, развитие кардиальных осложнений и связанный с ними риск смерти отмечаются главным образом среди пациентов, которым проводятся крупные внесердечные операции [2]. К сожалению, отягощенный кардиологический анамнез нередко является основной причиной отказа в проведении пациенту того или иного вида хирургического пособия. Но, как показывает практика и подтверждают результаты многих местных исследований, в настоящее время существует возможность проводить оперативное лечение тяжелых коморбидных пациентов с последующим благоприятным прогнозом. Имеющиеся единичные данные о медикаментозной коррекции факторов риска, параметрах интраоперационного мониторинга внутрисердечной гемодинамики и послеоперационной модификации терапии в зависимости от нозологии неоднозначны и требуют детального обсуждения и систематизации. Поэтому очень важной и актуальной является проблема стратификации и модификации факторов периоперационного риска, систематизации схем и методик пред- и интраоперационного кардиального мониторинга, на основании которого становится возможным прогнозировать вероятность послеоперационных осложнений и оптимизировать лечебные схемы послеоперационной кардиальной поддержки в стационаре, а в последующем — и на амбулаторном этапе.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СТРАТИФИКАЦИИ КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ОПЕРАЦИЯХ

СТРАТИФИКАЦИЯ КАРДИАЛЬНОГО РИСКА ПРИ ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

Частота развития ССО во время экстракардиальных хирургических вмешательств, а также в послеоперационном периоде составляет от 0,5% до 30% [1–3]. Каждое

хирургическое вмешательство сопровождается стрессовым ответом организма на повреждение тканей и может вызвать дисбаланс вегетативной нервной системы. Изменение объема внутрисосудистой жидкости в ходе операции также усиливает стресс, который, в свою очередь, повышает потребность миокарда в кислороде. Хирургическое вмешательство приводит к изменениям в системе свертывания крови, повышению тромбогенной активности, что потенциально может привести к развитию коронарного тромбоза. Степень и выраженность всех вышеуказанных изменений находятся в прямой зависимости от степени инвазивности и длительности операции [3, 4]. Такие изменения в совокупности с положением пациента, изменениями температуры тела, кровопотерей и особенностями анестезиологического пособия могут привести к нарушениям гемодинамики и развитию ишемии миокарда и сердечной недостаточности (СН) [4, 5].

Первичными на этапе предоперационной подготовки являются тактические систематизирующие действия в отношении тех или иных групп пациентов. Это является важным аспектом как с медицинской, так и с экономической точки зрения. Как показывает практика, унифицированный перечень для планового предоперационного обследования является малоэффективным, а с экономической точки зрения — неоправданно затратным для пациентов и клиники. Поэтому (на основании имеющихся к настоящему моменту регламентирующих документов по стратификации риска ССО [5]) оптимальным представляется следующий алгоритм:

1. Определить, необходимо ли проводить у пациента оценку кардиального предоперационного риска?
2. Имеет ли пациент клинические факторы риска согласно модифицированному индексу кардиального риска (табл. 1)?
3. Влияют ли эти факторы риска на хирургическую тактику?
4. Требуется ли состояние пациента смещения сроков или отмены экстракардиального хирургического вмешательства?
5. Какой будет медикаментозная кардиальная терапия на весь периоперационный период, включая интраоперационное и послеоперационное время?

КАТЕГОРИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Согласно имеющимся к настоящему времени данным международных рекомендаций [4, 5], абсолютно не каждому пациенту показана оценка кардиального риска, и возраст в данном случае не является определяющим параметром. Прежде всего необходимо дифференцировать различные категории некардиальных процедур: от малоинвазивных вмешательств до больших хирургических пособий. То есть первым этапом необходимо провести оценку возможного объема оперативного вмешательства. При операциях малого объема, безусловно, масштабная оценка кардиальных рисков лишена практического смысла. Далее необходимо определиться по срокам реализации процедуры. Манипуляция с целью устранения непосредственной угрозы жизни называется *экстренной* операцией. При экстренной операции клиническая оценка кардиального риска не проводится, поскольку жизнеугрожающим является основное заболевание/состояние, по поводу которого планируется вмешательство (прежде всего кровотечения любой этиологии, асфиксия, наличие острой хирургической инфекции). Чем позже выполняется операция, тем хуже прогноз лечения. Обычно это оперативные пособия, кото-

рые должны быть выполнены в течение 6 ч. *Неотложными* процедурами являются те, при которых есть ограниченное время для клинической оценки до манипуляции. В этом случае пациент должен быть доставлен в операционный зал не позднее 24 ч. *Срочные* операции могут быть проведены в интервале от 1 до 6 нед., и именно у этой категории пациентов модификация схем медикаментозной и немедикаментозной терапии может влиять на ближайший и отдаленный прогноз. К этой категории относятся пациенты с онкологическими заболеваниями. Наконец, проводятся плановые, или elective, процедуры, которые могут быть отложены на срок до 1 года. Следовательно, основная группа пациентов, которым требуется кардиальная оценка риска, — это пациенты, которым предстоит срочная операция.

Относительно кардиального риска самого оперативного пособия существует разделение на вмешательства низкого, промежуточного и высокого риска [6–8]. Высокий риск осложнений составляет более 5% неблагоприятных исходов, промежуточный риск — от 1 до 5% значимых осложнений, низкий риск — менее 1% (табл. 1) [5–7].

Выбор предпочтительной хирургической манипуляции из перечня возможных серьезно затрудняет оценку риска кардиальных осложнений применительно к каждой конкретной процедуре [7–10]. При рассмотрении возможности выполнения менее инвазивного (эндоваскулярного или эндоскопического) хирургического вмешательства в качестве альтернативы открытой операции всегда следует принимать во внимание потенциальный компромисс между благоприятными краткосрочными исходами в связи с меньшим количеством осложнений и степенью эффективности результатов лечения в средне- и долгосрочной перспективе [6, 8].

Связь кардиальных факторов риска с методологией оперативного пособия

По сравнению с открытыми операциями лапароскопические вмешательства менее травматичны для тканей и реже вызывают парез кишечника, что уменьшает болевые ощущения, улучшает дыхательную функцию, значительно уменьшает количество осложнений со стороны брюшной стенки и минимизирует дисбаланс внутрисосудистой жидкости, связанный с нарушением моторики кишечника. Однако карбоксиперитонеум, неизбежный при данных операциях, вызывает увеличение внутрибрюшного давления и, как следствие, уменьшение венозного оттока. Повышение давления в брюшной полости и последующая абсорбция газа приводят к типичным физиологическим последствиям. В то время как сохраненные пациенты, находящиеся на искусственной вентиляции легких, обычно хорошо переносят карбоксиперитонеум, у ослабленных больных с сердечно-сосудистой патологией либо пациентов с избыточным весом могут возникнуть серьезные проблемы. Результатом пневмоперитонеума и пребывания в положении Тренделенбурга является повышение среднего артериального давления (АД), центрального венозного давления (ЦВД), среднего давления в легочной артерии, давления заклинивания легочных капилляров и общего периферического сосудистого сопротивления, ухудшающих функцию сердца. Таким образом, риск кардиальных осложнений у пациентов с СН при проведении лапароскопических операций не меньше такового при проведении открытых операций, и оценка риска должна проводиться одинаково для обеих техник вмешательства [10–12]. Это особенно важно учитывать не только у больных, направленных на хирургическое лечение по поводу тяжело-

Таблица 1. Оценка риска хирургического вмешательства в зависимости от его вида

Низкий риск (менее 1%)	Промежуточный риск (1–5%)	Высокий риск (>5%)
• Молочная железа • Стоматология • Эндокринология • Офтальмология • Гинекология • Малая ортопедия • Малая урология	• Брюшная полость • Сонные артерии • Ангиопластика • Аневризмы • Голова и шея • Нейрохирургия/ ортопедия • Большая урология • Трансплантация	• Хирургия аорты • Вмешательства на периферических сосудах

го ожирения, но и у других групп пациентов, всегда помня о том, что возможна ситуация, когда необходимо будет продолжить лапароскопическую операцию как открытую. В краткосрочной перспективе статистика исходов лапароскопических операций, как правило, более благоприятна по сравнению с таковой при открытых операциях, однако это зависит также от типа вмешательства, опыта хирурга и количества операций, выполняемых в конкретном лечебном учреждении. Сравнительный анализ кардиальных осложнений проводился лишь в нескольких исследованиях [9–11]. Преимущества лапароскопических операций, в т. ч. сокращение продолжительности пребывания в стационаре, уменьшение кровопотери, более быстрое восстановление функции кишечника, а также сниженный риск послеоперационных пневмоний, инфицирования раны и кардиальных осложнений, по-видимому, в большей степени проявляются у пожилых пациентов.

Диагностическое и прогностическое значение дополнительных методов исследования с целью определения кардиального риска

Группы сердечно-сосудистого риска

В большинстве случаев при экстренной и неотложной хирургии оценка кардиального риска принципиально не имеет. А какие группы пациентов в случае срочной и плановой большой хирургии высокого риска обязательно подлежат стратификации сердечно-сосудистого риска? Это все пациенты старше 45 лет. У пациентов в возрасте 18–45 лет стратификация сердечно-сосудистого риска проводится в случае ранее диагностированных:

- клинически значимых клапанных пороков сердца;
- систолической дисфункции ЛЖ;
- ССО в анамнезе;
- сложных, гемодинамически значимых нарушений ритма;
- постоянного приема кардиальных медикаментозных препаратов;
- тяжелого соматического коморбидного статуса.

В случае отсутствия вышеуказанных факторов пациенты, не достигшие 45-летнего возраста, не должны быть консультированы врачом-интернистом с целью оценки кардиального риска перед внесердечной операцией.

Функциональные и лабораторные предикторы осложнений

Далее, согласно представленному алгоритму, необходимо оценить кардиальные факторы риска. Для этого

используются общепринятые клинические методы: опрос, осмотр и принятие решения о целесообразности и прогностической ценности дополнительных методов обследования. Последний пункт имеет важное и принципиальное значение. Важно помнить, что пациент пришел к врачу не с соматической жалобой, а с проблемой периперационного терапевтического осмотра. В случае отсутствия жалоб выполнение «на всякий случай» дополнительных инструментальных обследований с возможным выявлением отклонений от нормы влечет за собой цепочку лишних, неоправданных и затратных действий [12]. Для того чтобы понять, нужны ли дополнительные инструментальные обследования, важно оценить, насколько пациент является «кардиологически симптомным» [9–12]. Частота периперационных кардиальных нежелательных событий и даже долгосрочные результаты могут быть достоверно предсказаны с помощью функционального статуса пациента. Для оценки функционального состояния пациента очень удобно использовать шкалу активности человека в повседневной жизни [9, 11]. Выражается она в метаболических единицах (MET). Низкая функциональная активность соответствует уровню ниже 4 MET, средняя — от 4 до 7 MET, более 8 MET считается удовлетворительным показателем (рис. 1). Если функциональная способность человека более 4 MET, то даже при наличии стабильного и контролируемого кардиологического заболевания прогноз при экстракардиальном хирургическом вмешательстве будет благоприятным.

Пациенты, имеющие функциональное состояние менее 4 MET, находятся в группе повышенного риска периперационных осложнений. Именно у этой категории пациентов может потребоваться дополнительное определение биомаркеров повреждения миокарда. В контексте периперационного ведения больного основными группами биомаркеров являются маркеры ишемии миокарда и его повреждения, маркеры воспаления и показатели функции

ЛЖ. Сердечные тропонины Т и I (сTnT и сTnI соответственно) являются надежными биомаркерами развития ИМ, поскольку они характеризуются хорошей чувствительностью и тканевой избирательностью [13–15]. Прогностическая информация, полученная при их исследовании, независима от других известных кардиальных факторов риска (ФР) (таких как изменения сегмента ST и функция ЛЖ). По-видимому, сTnT и сTnI имеют одинаковое прогностическое значение при ОКС как при наличии, так и при отсутствии почечной недостаточности. Накопленные данные свидетельствуют о том, что даже незначительное повышение уровня сTnT в периперационном периоде указывает на клинически значимые повреждения миокарда с ухудшением прогноза и исхода заболевания. Разработка новых биомаркеров, включая высокочувствительные тропонины, должна привести к дальнейшему улучшению качества оценки состояния миокарда. Таким образом, у пациентов высокого риска перед проведением обширных хирургических вмешательств, а также в течение 48–72 ч после окончания операции рекомендуется исследовать уровень тропонинов. Следует помнить, что повышение уровня так называемых маркеров некроза может наблюдаться и при многих других заболеваниях; диагноз ИМ без подъема сегмента ST не правомочен на основании одного лишь повышения уровня тропонинов. Исследование маркеров воспаления может использоваться перед оперативным вмешательством, в т. ч. и для выявления пациентов с нестабильными бляшками в коронарных артериях; тем не менее в хирургической практике на сегодняшний день отсутствуют данные о роли биомаркеров воспаления в снижении риска развития кардиальных осложнений. С нашей точки зрения, наиболее важным является мониторинг этих параметров в раннем послеоперационном периоде на фоне пролонгированного обезболивания пациента.

Мозговой натрийуретический пептид В-типа (BNP) и его N-терминальный фрагмент (NT-proBNP) образуются в кардиомиоцитах в ответ на напряжение стенки сердца и растяжение миокарда. Их выработка может происходить на любом этапе развития СН, независимо от наличия или отсутствия ишемии. Уровни BNP и NT-proBNP в плазме крови в настоящее время считаются важными прогностическими признаками при различных ССЗ. Кроме того, показатели BNP и NT-proBNP имеют значение для прогнозирования отдаленной смертности и кардиальных осложнений в послеоперационном периоде обширных внесердечных вмешательств. К настоящему времени практически отсутствуют сведения о предоперационной прогностической ценности биомаркеров, полученные в результате проспективных контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) [13, 14]. На основе имеющихся данных исследование уровней биомаркеров в сыворотке крови перед проведением внесердечных хирургических вмешательств не может быть предложено для внедрения в рутинную практику. Однако у пациентов с симптомами СН в совокупности с определенными эхокардиографическими критериями, о которых речь пойдет далее, предоперационный тест на концентрацию BNP и NT-proBNP может способствовать дальнейшей коррекции симптомов и снижению периперационного риска.

Инструментальные методы диагностики: цель оправдывает средства?

Выполнение стандартной 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ) стало действительным стандартом любого оперативного вмешательства практически в любом

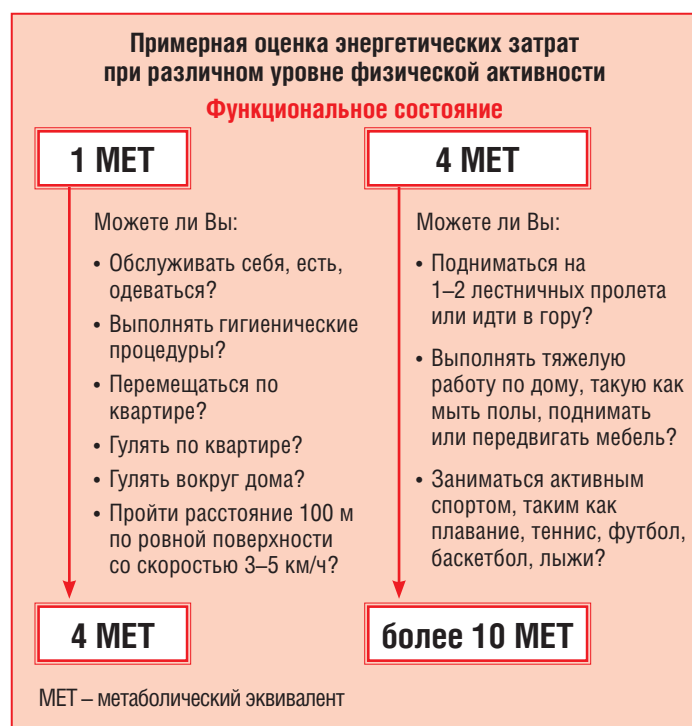


Рис. 1. Шкала функциональной активности

Таблица 2. Стратификация риска артериального тромбоза

Высокий риск	Низкий риск
- ОКС в анамнезе (STEMI и NSTEMI) менее 12 мес. - Состояние после коронарного стентирования (3 мес. — стенты с покрытием, 4 нед. — голые таллические стенты)	- КАГ без стентирования - Первичная и вторичная профилактика инсульта - Неосложненная ИБС

STEMI — острый коронарный синдром с элевацией ST;
NSTEMI — острый коронарный синдром без элевации ST

возрасте при любой операции. ЭКГ покоя является обычной традиционной частью предоперационного обследования и оценки риска ССО у пациентов перед внесердечными вмешательствами. К сожалению, в большинстве клинических исследований, посвященных этой проблеме, рутинная 12-канальная ЭКГ не показала диагностической и прогностической пользы перед хирургическим вмешательством [16]. Само по себе оперативное вмешательство показанием для регистрации ЭКГ не является. Целесообразно проанализировать в 12 отведениях ЭКГ в предоперационном периоде у пациентов с доказанной ИБС, заболеваниями периферических артерий, значимыми симптомами аритмиями, цереброваскулярными заболеваниями или другими структурными заболеваниями сердца, за исключением тех пациентов, которым предстоит операция низкого риска. Пациентам с перспективой операции низкого риска проведение ЭКГ нецелесообразно, даже в случаях отягощенного кардиального анамнеза, поскольку информационная прогностическая ценность этого метода низкая. Регулярное использование предоперационной ЭКГ в 12 отведениях не является полезным и не рекомендуется [17].

У пациентов с впервые возникшей одышкой, прогрессирующей одышкой или у пациентов с СН и ухудшением самочувствия целесообразно оценить функцию ЛЖ в предоперационном периоде [18]. Но рутинная оценка функции ЛЖ не рекомендуется в предоперационном периоде. Для пациентов без симптомов СН использование трансэхокардиальной эхокардиографии с целью стратификации кардиального риска не несет пользы, для пациентов с СН в анамнезе, особенно с низкой фракцией выброса, наоборот, является прогностически важным и информативным. Наибольший риск наблюдается у пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35% в покое [18]. Существует очень мало данных по оценке диастолической функции и ее прогностического значения.

У пациентов с высоким риском хирургического вмешательства и/или с резервом функциональных возможностей менее 4 MET целесообразно проведение стресс-

тестирования, но только в том случае, если этот тест изменит тактику ведения пациента [19–21]. У пациентов с отличной толерантностью к физической нагрузке (>10 MET) или с промежуточным риском внесердечных хирургических вмешательств целесообразно приступить к операции без какого-либо дополнительного стресс-тестирования [21, 23]. Рутинный скрининг с помощью неинвазивного стресс-тестирования также не рекомендуется. Если рассматривать варианты стресс-теста, то оптимальным является кардиопульмональный стресс-тест [21–24]. У пациентов с неудовлетворительной толерантностью к нагрузкам методом выбора является добутамин-стресс-эхокардиография или фармакологическая стресс-визуализация перфузии миокарда, но только если она меняет дальнейшую тактику ведения [23, 24].

Предоперационная реваскуляризация при внесердечных хирургических вмешательствах рекомендуется в случае развития острого коронарного синдрома (ОКС). Плановая коронарная реваскуляризация для уменьшения периоперационных сердечных осложнений внесердечных хирургических вмешательств не продемонстрировала свою эффективность. Нет проспективных рандомизированных исследований, поддерживающих аортокоронарное шунтирование (АКШ) или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) для уменьшения интраоперационных и послеоперационных кардиальных событий в рамках периоперационной подготовки пациентов для внесердечных хирургических вмешательств [25, 26].

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ МОДИФИКАЦИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Современные научные данные позволяют модернизировать текущие алгоритмы периоперационной терапии оральными антикоагулянтами и ингибиторами агрегации тромбоцитов [27, 28]. В зависимости от рисков (табл. 2 и 3) и проведенных вмешательств на коронарных артериях назначается антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия, представленная в соответствующих рекомендациях. Риск развития кровотечений может усугубляться на фоне лечения этими препаратами. Перед хирургическим вмешательством у пациентов, получающих антиагрегантную и/или антикоагулянтную терапию, должно быть оценено соотношение риска тромбоза к риску кровотечений. Эта проблема актуальна не только для терапевтов и кардиологов; врачи хирургического, эндоскопиче-

Таблица 3. Стратификация риска тромбоза

Группа А Высокий риск (≥ 10% в год)	Группа В Промежуточный риск (4–10% в год)	Группа С Низкий риск (<4% в год)
- ТГВ или ТЭЛА давностью до 3 мес. - Инсульт и ТИА на фоне фибрилляции предсердий (ФП) длительностью более 3 мес. - Механический клапанный протез - ФП с CHA₂DS₂-VASc (риск более 6–9 баллов), клапанная ФП, тромбоз предсердия - Значимая тяжелая генетическая тромбофилия (гомозиготная мутация Лейдена, АФС, тяжелая недостаточность протеина С / протеина S / антитромбина)	- ТГВ или ТЭЛА 3 мес. — 1 год - ФП CHA₂DS₂-VASc (риск 4–5 баллов) - Биологические клапанные протезы — до 3 мес. от момента протезирования	- ТГВ или ТЭЛА давностью более 1 года - ФП CHA₂DS₂-VASc (риск 1–3 балла) - Биологические клапанные протезы более 3 мес. от момента протезирования

ТГВ - тромбоз глубоких вен, ТЭЛА - тромбоз легочной артерии, ТИА - транзиторная ишемическая атака, АФС - антифосфолипидный синдром

Таблица 4. Эндоскопические процедуры и риск кровотечений

Процедуры низкого риска	Процедуры высокого риска
Эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия с или без биопсии	Эндоскопическая резекция слизистой
Эндоскопическая ультрасонография	Эндоскопическая резекция подслизистой
Колоноскопическая полипэктомия (полипы менее 1 см)	Эндоскопическая резекция ампулы прямой кишки
Эндоскопическая дилатация стенозов пищеварительного тракта	Эндоскопическая сфинктеротомия с или без баллонной дилатации сосочка
Эндоскопическое стентирование отдела пищеварительного тракта	Колоноскопическая полипэктомия (полипы более 1 см)
Аргонноплазменная коагуляция	Эндоскопическое лигирование вен пищевода
Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография со стентированием или баллонная дилатация сосочка, без сфинктеротомии	Чрескожная эндоскопическая гастростомия

ского, анестезиологического профиля также должны быть информированы о соотношении рисков и тактики ведения пациентов [29–31]. Международные клинические руководства по хирургии и эндоскопии выделили 2 группы вмешательств, согласно которым риск кровотечений классифицируется как низкий или высокий (табл. 4) [32]. Этот параметр в контексте лечения антикоагулянтами или ингибиторами агрегации тромбоцитов является определяющим в дальнейшей тактике ведения пациента.

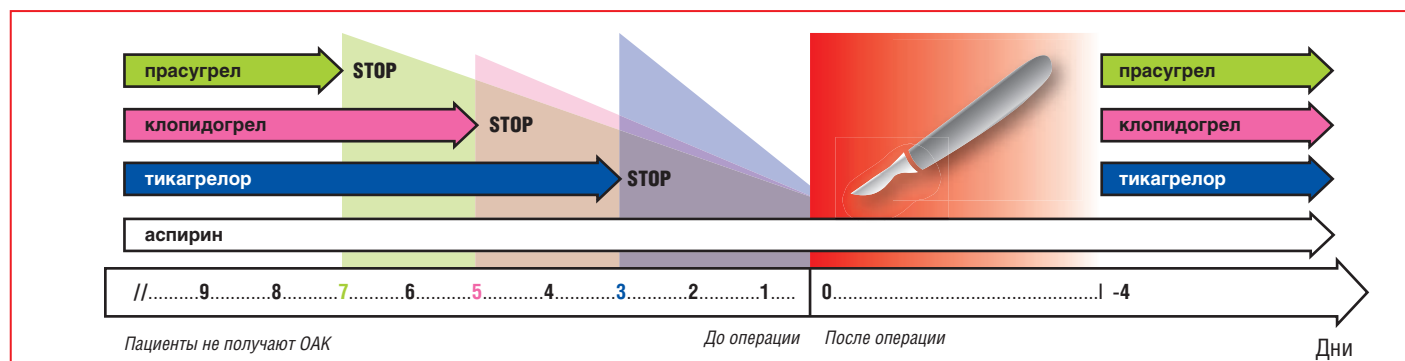
При стентировании коронарной артерии и применении двойной антиагрегантной терапии плановая операция откладывается на 30 дней в случае установки голометаллического стента и на 90 дней — в случае стента с лекарственным покрытием. Это те минимальные сроки, в течение которых должна быть строго продолжена двойная антиагрегантная терапия (ДАТ). Экстракардиальная плановая операция должна быть отложена в течение 14 дней после баллонной ангиопластики. Оптимальным сроком приема ДАТ в случае стента с лекарственным покрытием является срок 6 мес. [4, 5, 30–32].

При хирургических процедурах с низким риском кровотечения следует приложить все усилия, чтобы не прерывать ДАТ на периоперационный период. При хирургических процедурах с высоким риском кровотечения пациенты должны принимать ацетилсалициловую кислоту (АСК), тогда как ингибитор P2Y12 следует отменить, когда это воз-

можно (рис. 2). Более сложно принимать решение в группе пациентов, которым предстоят вмешательства на крупных сосудах, нейрохирургические операции и трансбронхиальные операции. В этих случаях особое внимание следует уделять своевременному прекращению терапии ингибитором P2Y12 для минимизации периода вне терапии перед хирургическим вмешательством [33]. В плановой хирургии для снижения риска кровотечения рекомендуется отложить оперативное вмешательство до завершения полного курса ДАТ. В большинстве клинических ситуаций АСК обеспечивает преимущество, которое перевешивает риск кровотечения, соответственно, монотерапия АСК должна быть продолжена. Возможные исключения из этой рекомендации включают внутричерепные процедуры, трансуретральную простатэктомию, внутриглазные процедуры и операции с чрезвычайно высоким риском кровотечения [34]. Экстракардиальная хирургия сама по себе, независимо от сроков прекращения приема ДАТ, связана с провоспалительными и протромботическими эффектами, тем самым увеличивая риск развития тромбоза коронарных артерий на уровне стентированного сосудистого сегмента, а также во всей коронарной сосудистой сети. Поэтому у пациентов, перенесших несердечное вмешательство после недавней имплантации стента, преимущества ранней операции должны быть четко сопоставлены с риском ОКС. У пациентов, нуждающихся в хирургической операции в течение нескольких дней, ранее было рекомендовано прекратить прием препаратов клопидогрел и тикагрелор в течение 5 дней и прасугрел в течение 7 дней до операции, если отсутствует высокий риск тромбоза [33, 35]. Однако новые данные свидетельствуют об отсутствии необходимости делать столь длительным период прекращения приема тикагрелора до хирургической манипуляции (рис. 2). Для пациентов с очень высоким риском тромбоза стента можно рассмотреть возможность проведения мост-терапии внутривенными обратимыми ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, такими как эптифибатид или тирофибан. Сопутствующая парентеральная антикоагулянтная терапия не рекомендуется для снижения риска кровотечения в периоперационном периоде [33, 34].

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

При обсуждении вопроса продолжения антикоагулянтной терапии на периоперационный период риск кровотечения должен быть взвешен до любой хирургической манипуляции [36]. Чтобы определить, может ли быть прервано лечение антикоагулянтами и является ли целесообразной мост-терапия, должна проводиться сопряжен-

**Рис. 2.** Схема периоперационного приема ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов при экстракардиальной процедуре

ная оценка риска кровотечения, связанного с процедурой оценки риска тромбоэмболии, индивидуального для каждого пациента [37–41].

При выполнении эндоскопических процедур, ассоциированных с низким риском кровотечения, лечение АВК следует продолжать, как обычно. В большинстве случаев это в равной степени относится к пациентам и с высоким, и с низким риском развития тромбоэмболии. Манипуляцию следует проводить при МНО в диапазоне 2,5–3,5. В случае эндоскопических процедур с высоким риском кровотечения лечение АВК, как правило, должно быть временно прекращено. Оценка индивидуального риска тромбоэмболии имеет важное значение при решении вопроса о необходимости и целесообразности мост-терапии. У пациентов с низким риском тромбоэмболии мост-терапия нецелесообразна. Переход с АВК на гепарины является обязательным у пациентов с высоким риском тромбоэмболии. Соотношение риск/польза «моста» для пациентов с умеренным риском тромбоэмболии до сих пор четко не установлено. Недавно опубликованные результаты исследований, однако, показывают, что в большинстве случаев оптимальным является отказ от терапии «моста» [41].

Даже при нерандомизированных проспективных исследованиях у хирургических пациентов было показано, что переход на гепаринотерапию приводит к увеличению скорости кровотечения (основного кровоизлияния — 4,2% против 0,9%), не снижая при этом риск развития тромбоэмболических осложнений. Перспективное рандомизированное исследование подтвердило эти результаты, показывая, что мост-терапия с низкомолекулярным гепарином по сравнению с продолжением лечения варфарином при имплантации кардиостимулятора или дефибриллятора ассоциирована со значительно более высокой частотой геморрагических осложнений (16% (n=56) по сравнению с 3,5% (n=12)). Результаты большого плацебо-контролируемого исследования BRIDGE у больных с мерцательной аритмией были опубликованы в 2015 г. [42]. За 5 дней до операции варфарин был заменен либо на дальтепарин, либо на плацебо. Пациенты без мост-терапии не продемонстрировали более высокую частоту тромбоэмболических осложнений (<0,5% в обеих группах), но в данной группе отмечен значительно более низкий уровень перипроцедурного кровотечения (1,3 по сравнению с 3,2%). Если кратковременное прекращение АВК необходимо, прерывание должно быть как можно более кратким — как правило, это 5 дней, максимальный срок отмены АВК — 8 дней. Назначение гепарина необходимо при мост-терапии примерно через 36 ч после последней дозы АВК. Перед операцией введение проводится за 4–6 ч (НФГ) или за 12–24 ч (низкомолекулярные гепарины). Как правило, возобновление терапии АВК возможно через 6–8 ч от момента вмешательства. Если риск кровотечения высок, возобновление терапии АВК возможно не ранее 48–72 ч после процедуры. Если антикоагуляция является приоритетом, например, в случае искусственного механического митрального клапана, лечение АВК может быть возобновлено ранее с учетом преимуществ и рисков [43]. Немедленный эффект и короткий период полураспада новых оральных антикоагулянтов или неантагонистов витамина К (НОАК) демонстрируют отсутствие необходимости мост-терапии. Схема отмены проста: препарат отменяется перед оперативным вмешательством, затем его прием возобновляется, как только адекватный гемостаз обеспечен. Возможные сложности заключаются в том, что НОАК накапливаются у пациента с почечной недо-



Рис. 3. Тактика применения антикоагулянтной терапии у пациента с кровотечением

статочностью, поэтому у таких пациентов НОАК должны быть отменены на более длительный период. Поскольку приведенные данные в настоящее время исследуются, их следует рассматривать как ориентировочные [44, 45].

Тактика применения антикоагулянтной терапии у пациента с кровотечением представлена на рисунке 3.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Вопрос инициации и продолжения медикаментозной терапии, не оказывающей непосредственного влияния на гемостаз, также является важным, поскольку на этот счет нет единого мнения. Так, например, отсутствует однозначная позиция по поводу терапии β-блокаторами. Основной целью периоперационного назначения этих препаратов является уменьшение потребления кислорода миокардом в результате уменьшения ЧСС, приводящего к удлинению диастолы и снижению сократимости миокарда. Согласно данным последних исследований, пациенты, которые находятся на постоянной терапии β-блокаторами, не должны прекращать прием препаратов в периоперационном периоде. Изменения могут быть осуществлены до, в процессе или после операции в зависимости от клинических обстоятельств. Изменение или даже прекращение приема может потребоваться у больных с артериальной гипотензией, брадикардией, кровотечениями и т. д. Резкое и безосновательное прекращение терапии β-адреноблокаторами в периоперационном периоде продемонстрировало негативные кардиальные последствия. Если у пациента предоперационное обследование свидетельствует о средней и высокой степени риска ишемии миокарда, разумно начать в периоперационном периоде терапию β-адреноблокаторами как можно раньше, если нет противопоказаний к их применению [46].

Терапия β-адреноблокаторами, начатая менее чем за 1 день до операции, имеет минимальный эффект. Начинать терапию предпочтительнее от 2 до 7 дней до операции, но некоторые данные показывают, что желательно

инициировать назначение β -адреноблокаторов более чем за 30 дней до операции. Никогда лечение не следует начинать в день операции [47].

У больных из группы низкого риска невозможно обосновать назначение терапии с потенциально опасными побочными действиями при отсутствии доказанного полезного эффекта от ее применения. Этот вопрос в настоящее время остается открытым для пациентов из группы промежуточного риска, т. е. имеющих 1 или 2 клинических ФР. Увеличение уровня смертности после отмены β -блокаторов перед выполнением оперативного вмешательства было описано в 4 исследованиях. Подобная терапия для лечения аритмий и ИБС должна быть продолжена; это же касается и β -блокаторов для лечения гипертензии, т. к. в настоящее время отсутствует доказательная база по периоперационному кардиопротективному действию иных антигипертензивных препаратов. Нельзя прекращать лечение β -блокаторами у пациентов со стабильной СН, вызванной систолической дисфункцией ЛЖ. У пациентов с некомпенсированной СН терапия должна быть оптимизирована в соответствии с их клиническим состоянием [48, 49]. Если возможно, внесердечное вмешательство должно быть отложено и в дальнейшем выполнено при стабилизации состояния пациента и в условиях адекватной медикаментозной терапии. В отсутствие противопоказаний лечение β -блокаторами необходимо начинать с малых доз, использовать кардиоселективные препараты, постепенно увеличивать дозировку до достижения целевой ЧСС 60–70 ударов в минуту в покое.

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А редуктазы (статины) широко применяются в лечении больных ИБС или с ФР ее развития. Пациенты с некоронарным атеросклерозом (с поражением аорты, сонных или периферических артерий) должны получать статины с целью вторичной профилактики, вне зависимости от того, предполагается внесердечное хирургическое вмешательство или нет. В связи с плеiotропным действием статины также способствуют стабилизации коронарных бляшек, что может предотвратить их повреждение и последующее развитие ИМ в периоперационном периоде. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что периоперационное использование гиполипидемической терапии снижает показатели смертности и частоты развития ИМ в течение 30 дней после операции, а также показатели долгосрочной смертности и частоты кардиальных осложнений. Статины могут снизить риск развития ФП после обширных внесердечных хирургических вмешательств. Прекращение приема препарата в течение 5 и более дней после операции на аорте ассоциировано с 3-кратным увеличением риска развития послеоперационной ишемии миокарда [50, 51].

Имеются ограниченные данные об эффективности блокаторов кальциевых каналов в периоперационной терапии пациентов, перенесших внесердечную операцию. Максимальные преимущества отмечены у дилтиазема. Не продемонстрировали снижения эпизодов ишемии миокарда препараты дигидропиридина и верапамила. Верапамил также продемонстрировал повышенную частоту наджелудочковой тахикардии. Следует помнить, что верапамил и дилтиазем могут ухудшить прогноз у пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ [52].

Периоперационное назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина (иАПФ и АРА) связано с риском разви-

тия тяжелой гипотензии во время анестезии, в особенности при более раннем или одновременном назначении β -блокаторов. Важно оценить, по какой причине была назначена терапия этими препаратами: в качестве антигипертензивной терапии или терапии СН? Риск развития гипотензии снижается при прекращении приема иАПФ за 1 сут до операции. Хотя данный вопрос остается дискуссионным, иАПФ (в том случае, если они были ранее назначены для лечения артериальной гипертензии (АГ)) желательно отменить за 1 сут до предполагаемого хирургического вмешательства, а затем продолжить их прием в послеоперационном периоде, как только произойдет стабилизация АД и объема циркулирующей крови. При применении АРА риск возникновения гипотензии является столь же высоким, как и при использовании иАПФ; кроме того, возможно снижение ответной реакции на вазопрессоры. У клинически стабильных пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ представляется разумным продолжать ранее назначенное лечение иАПФ при тщательном мониторинге основных параметров гемодинамики в периоперационном периоде. Пациентам, постоянно принимающим препараты по поводу СН, целесообразно продолжить прием иАПФ или АРА до операции и в послеоперационном периоде. Если по какой-либо причине допущен перерыв в приеме, разумно возобновить терапию после операции как можно скорее [53].

Использование внутривенного нитроглицерина с профилактической целью для предотвращения ишемии миокарда не продемонстрировало желаемого эффекта у пациентов при выполнении экстракардиальных хирургических вмешательств [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Периоперационный мониторинг пациентов с ССЗ имеет важное значение для пациентов, перенесших внесердечное хирургическое вмешательство. Основная цель грамотного периоперационного мониторинга — улучшить результаты лечения пациентов и снизить экономические затраты. Необходимо помнить, что подобный мониторинг оправдан только в определенной группе пациентов высокого риска. Рутинное использование стратификации риска и дополнительные обследования у пациентов с низким уровнем риска перед плановыми процедурами не приносят пользы, подвергая пациентов ненужным обследованиям. Важно подчеркнуть тот факт, что большинство этих рекомендаций основываются в значительной степени на исследованиях и клиническом опыте. Только в нескольких РКИ представлено решение небольшой части этих вопросов. Очевидно, что новые дополнительные исследования необходимы, чтобы улучшить текущие рекомендации и, следовательно, оптимизировать ведение пациентов с отягощенным кардиальным анамнезом в периоперационном периоде. Идеальный подход к периоперационной оценке сердечного риска требует взаимодействия мультидисциплинарной команды в клинике. Это приводит к улучшению коммуникации врача первичного звена, анестезиолога, хирурга, пациента, его родственников, кардиолога и других вовлеченных специалистов, что способствует принятию решения в свете современных рекомендаций, целью чего является определение наилучшего подхода к снижению периоперационной сердечно-сосудистой смертности.

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



РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

VI ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются
до 15 октября 2018 года

МОСКВА • 10-11 декабря 2018

www.event.cardioweb.ru

www.gipertonik.ru

rsh@gipertonik.ru

Роль антиагрегантов и статинов в снижении сердечно-сосудистого риска: возможности фиксированных комбинаций

Профессор Ю.А. Карпов

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Снижение сердечно-сосудистого риска с уменьшением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний является одной из главных задач современной кардиологической практики и должно способствовать увеличению продолжительности жизни в нашей стране. Эффективность и безопасность статинов и ацетилсалициловой кислоты (АСК) подтверждены в ходе большого количества рандомизированных исследований. Необходимость назначения статинов и АСК у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском для снижения частоты инфаркта миокарда, инсульта, сосудистой смерти не вызывает сомнений. У этой категории пациентов использование фиксированных комбинаций статинов и АСК открывает новые возможности повышения эффективности за счет лучшей приверженности терапии. Вместе с тем применение таких же технологий с целью первичной профилактики у лиц с относительно низким риском сердечно-сосудистых событий вызывает определенные сомнения. Назначение АСК и статинов лицам без клинических проявлений атеросклероза в соответствии с современными клиническими рекомендациями должно быть строго индивидуализированным.

Ключевые слова: статины, ацетилсалициловая кислота, профилактика сердечно-сосудистых осложнений, приверженность, фиксированные комбинации.

Для цитирования: Карпов Ю.А. Роль антиагрегантов и статинов в снижении сердечно-сосудистого риска: возможности фиксированных комбинаций // РМЖ. 2018. № 6(1). С. 42–45.

ABSTRACT

Role of antiaggregants and statins in cardiovascular risk reduction: opportunities for fixed combinations

Karpov Yu.A.

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow

Cardiovascular risk reduction with decreasing morbidity and mortality from cardiovascular diseases is considered as one of the main tasks of modern cardiological practice and should contribute to an increase in life expectancy in our country. Efficacy and safety of statins and acetylsalicylic acid (ASA) have been confirmed in a large number of randomized trials. The use of statins and ASA in patients with a very high cardiovascular risk to reduce incidence of myocardial infarction, stroke, and vascular death is beyond doubt. In this category of patients, the usage of fixed combinations of statins and ASA opens up new opportunities for improving efficacy through better compliance to treatment. However, the use of the same technologies for primary prevention in people with a relatively low risk of cardiovascular events raises certain doubts. The prescription of ASA and statins to patients without clinical manifestations of atherosclerosis in accordance with modern clinical recommendations should be strictly individual.

Key words: statins, acetylsalicylic acid, prevention of cardiovascular complications, compliance, fixed combinations.

For citation: Karpov Yu.A. Role of antiaggregants and statins in cardiovascular risk reduction: opportunities for fixed combinations // RMJ. 2018. № 6(1). P. 42–45.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни до 80 лет к 2030 г. стало приоритетным направлением развития здравоохранения. Снижение сердечно-сосудистого (СС) риска с уменьшением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является одной из главных задач современной кардиологической практики и должно способствовать увеличению продолжительности жизни в нашей стране. Наряду с модификацией образа жизни современная СС фармакотерапия, включающая антигипертензивные, антиагрегантные, антикоагулянтные, липидснижающие и сахароснижающие препараты, необхо-

дима для профилактики осложнений и уменьшения смертности [1–4]. Среди этих препаратов особое место занимают ацетилсалициловая кислота (АСК) и статины, которые широко используются как в первичной, так и во вторичной профилактике [4–6].

Позиции АСК в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений

Клиническая эффективность АСК в отношении снижения риска развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сосудистой смерти у различных групп высокого риска не вызывает никакого сомнения, т. к. подтверждена результатами многочисленных контролируемых исследований

и последующих метаанализов [5]. Обязательное назначение АСК (I класс) при отсутствии противопоказаний пациентам с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС), клиническими проявлениями атеросклеротического поражения периферических артерий, после ишемических церебральных катастроф вошло в клинические рекомендации [3, 7, 8]. АСК показана и лицам с очень высоким СС риском без клинических проявлений заболевания. Например, согласно рекомендациям Американского общества торакальных терапевтов, показано назначение АСК в дозе 75–100 мг/сут лицам >50 лет без предшествующих ССЗ (уровень доказательности 2B) [9]. Эксперты Американской ассоциации сердца и Американской диабетической ассоциации рекомендуют прием АСК в дозе 75–162 мг/сут в целях первичной профилактики больным сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов, чей 10-летний риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) >10%, что включает большинство мужчин >50 лет и женщин >60 лет, при наличии по крайней мере 1 дополнительного фактора риска (курения, семейного анамнеза ССЗ, артериальной гипертензии (АГ), гиперлипидемии, альбуминурии), при отсутствии повышенного риска кровотечения. Прием АСК возможен у пациентов среднего риска (мужчины <50 лет и женщины <60 лет при наличии 1 дополнительного фактора риска или лица более пожилого возраста с отсутствием факторов риска, а также при 10-летнем риске ССО 5–10%) и не рекомендован при низкой вероятности сосудистых событий (мужчины <50 лет и женщины <60 лет с отсутствием дополнительных факторов риска, а также при 10-летнем риске <5%) [10].

Специалисты Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации по борьбе с инсультом рекомендуют прием АСК с целью первичной профилактики больным хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м², однако не ниже 30 мл/мин/1,73 м² [11]. Согласно этим же рекомендациям назначение АСК пациентам с бессимптомным течением периферического атеросклероза при плечелодыжечном индексе ≤0,99 не показано.

Европейский подход к назначению АСК в рамках первичной профилактики в целом совпадает с американским, однако имеются некоторые отличия. Согласно клиническими рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии — Европейского кардиологического общества (ЕОАГ/ЕОК) лечение АСК показано только больным АГ с анамнезом ССЗ [1]. При первичной профилактике АСК целесообразно назначать больным АГ с нарушением функции почек или с высоким риском ССО. Во всех случаях назначение АСК возможно только в условиях хорошо подобранной гипотензивной терапии с контролируемым уровнем артериального давления (АД) [1]. Следует отметить, что в представленных 9 июня 2018 г. новых рекомендациях ЕОК/ЕОАГ по ведению пациентов с АГ, публикация которых ожидается в конце августа этого года, позиция по назначению АСК не изменилась [12]. На пленарном заседании было указано, что «антиагрегантная терапия, особенно низкие дозы аспирина, рекомендуется для вторичной профилактики у пациентов с АГ, но не показана для первичной профилактики (т. е. у пациентов без ССЗ)» [12].

Польза от назначения низких доз АСК пациентам с установленным диагнозом ССЗ доказана в многочисленных исследованиях. В то же время их применение у лиц с низким и средним риском с целью первичной профилактики ССЗ

и сердечно-сосудистых событий (ССС) не столь очевидна, поэтому не рекомендуется. Новые доказательства эффективности АСК в современных условиях реальной клинической практики были получены в крупном исследовании, результаты которого были опубликованы недавно [13]. В Шведский регистр вошли 601 527 больных, принимавших АСК в низких дозах, назначенную с целью первичной или вторичной профилактики, со средней медианой длительности приема около 3-х лет и средней приверженностью лечению более 80%. Всего за время исследования было зарегистрировано 62 690 ССС, причем среди пациентов, прекративших лечение АСК, был достоверно более высокий СС риск с отношением рисков (ОР) 1,37 (95% доверительный интервал (ДИ), 1,34–1,41).

Анализ данных регистра показал, что большинство больных (54%) использовали АСК для вторичной профилактики. Как и ожидалось, в этом исследовании у пациентов >70 лет с предшествующими ССЗ риск развития ССС из-за прекращения приема препарата оказался значительно выше: прекращение приема было связано с ростом на 46% частоты ССС. Среди 46% больных, которые использовали АСК в качестве первичной профилактики, прекращение терапии АСК также сопровождалось (хотя и меньшим) увеличением риска ССО — на 28%. Риск развития осложнений повышался сразу после прекращения лечения и сохранялся в дальнейшем. Таким образом, сохранение приверженности приему АСК является важной целью работы с пациентами, которым назначена такая терапия.

Позиции статинов в первичной и вторичной профилактике атеросклероза

Как уже отмечалось ранее, липидснижающая терапия относится к направлениям фармакотерапии, которые уменьшают риск смерти от всех причин и увеличивают продолжительность жизни [2, 6]. Ключевые позиции, которые сегодня занимают статины в профилактике и лечении, обусловлены тем, что это наиболее хорошо исследованный класс липидснижающих препаратов, который имеет самую большую доказательную базу по профилактике ССЗ, связанных с атеросклерозом, и хорошую переносимость. Было показано, что они достоверно снижают СС заболеваемость и смертность как при первичной, так и при вторичной профилактике, у мужчин и у женщин, во всех возрастных группах [14]. Также было продемонстрировано, что статины могут замедлять прогрессирование атеросклероза по данным визуализирующих методов, а также, возможно, способствуют его обратному развитию [15].

Эксперты Европейского общества по атеросклерозу (ЕОА) и ЕОК в рекомендациях по лечению дислипидемий выделили 10 ключевых позиций, определяющих стратегию ведения лиц с риском развития атеросклероза и его осложнений: определение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХсЛНП) следует использовать при скрининге и оценке риска; ХсЛНП является первичной целью для лечения, причем у пациентов с очень высоким риском (к ним относятся пациенты с диагнозом ССЗ и некоторые другие) необходимо снижать его до уровня <1,8 ммоль/Л (70 мг/дЛ); статины обычно применяют в качестве первой линии терапии для достижения целевого уровня ХсЛНП и их следует использовать в высшей рекомендованной или максимальной переносимой дозе для достижения цели; лечение статинами рекомендовано для пожилых пациентов с установленным ССЗ таким же образом, как и для пациентов молодого

возраста; высокие дозы статинов следует назначить сразу после поступления всем пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) без противопоказаний или без непереносимости в анамнезе, независимо от исходного уровня ХсЛНП [2]. Показателями эффективности лечения гиперхолестеринемии являются достижение и поддержание целевого уровня ХсЛНП, который определяется степенью СС риска. В рекомендациях ЕОА/ЕОК по лечению дислипидемий предлагается у пациентов с очень высоким СС риском поддерживать уровень ХсЛНП $< 1,8$ ммоль/л; при высоком и умеренном СС риске — $< 2,5$ ммоль/л и $< 3,0$ ммоль/л соответственно [2]. В случае недостижения у больных с очень высоким СС риском целевого уровня ХсЛНП ($< 1,8$ ммоль/л), несмотря на прием максимально переносимой дозы статина, исходя из результатов исследования IMPROVE-IT [16], рекомендуется присоединить эзетимиб, а затем при необходимости — и моноклональные антитела ингибиторы протеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). В новых российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза с учетом данных недавно завершившегося клинического исследования FOURIER для пациентов с очень высоким риском рекомендуется еще более низкий целевой уровень ХсЛНП — $< 1,5$ ммоль/л [17, 18].

В настоящее время зарегистрированы и рекомендованы для клинического применения 6 препаратов из класса статинов: лова-, флува-, симва-, питава-, аторва- и розувастатин, которые отличаются по некоторым особенностям действия, степени изученности и, самое главное, по выраженности холестеринснижающего действия. Сравнительная липидснижающая эффективность разных доз статинов, представленная на рисунке 1, показывает, что наиболее выраженное снижение уровня ХсЛНП достигается при назначении розувастатина. Этот препарат отличается очень хорошей изученностью в крупномасштабных контролируемых клинических исследованиях, которые проводились в рамках программы изучения препарата GALAXY у разных групп пациентов с различной степенью СС риска. В частности, в крупнейшем исследовании JUPITER изучалась эффективность розувастатина у лиц без ССЗ с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) [21]. Было рандомизировано 17 802 пациента с уровнем

ХсЛНП $< 3,4$ ммоль/л и уровнем СРБ $> 2,0$ мг/л. Включенные в протокол получали розувастатин 20 мг/сут или плацебо; первичная конечная точка была комбинацией (ИМ, инсульт, реваскуляризация миокарда, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или СС смерть). Исследование было прекращено досрочно ввиду явного преимущества розувастатина, период наблюдения составил 1,9 года. Розувастатин снижал уровень ХсЛНП на 50%, уровень СРБ — на 37%. Частота достижения первичной конечной точки составила 0,77 и 1,36 на 100 человеко-лет в группах розувастатина и плацебо соответственно (ОР 0,56; 95% ДИ 0,46–0,69; $p < 0,00001$). Частота развития отдельных компонентов первичной конечной точки также была статистически значима и значительно ниже в группе розувастатина. Кроме того, розувастатин снижал частоту общей смертности (1,00 и 1,25 на 100 человеко-лет в сравнении с плацебо, ОР — 0,80; 95% ДИ — 0,67–0,97; $p = 0,02$).

В одном из последних по времени завершения исследований HOPE-3 [22], включавшем более 12,5 тыс. пациентов с умеренным (промежуточным) риском ССС, среди получавших розувастатин 10 мг был ниже на 24% комбинированный риск ИМ, инсульта или СС смерти и на 25% — число госпитализаций по поводу ССЗ (табл. 1). Результаты этого исследования еще раз продемонстрировали эффективность назначения статинов пациентам с умеренным СС риском, рассчитанным на основании клинических шкал. Интересно, что у этих пациентов эффективность гиполипидемической терапии в отношении риска ССО оказалась выше, чем таковая гипотензивной терапии. Следует отметить, что в этом исследовании частота развития новых случаев сахарного диабета (СД) во время наблюдения оказалась одинаковой в группах получавших плацебо и розувастатин 10 мг.

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что розувастатин продемонстрировал высокую гиполипидемическую эффективность и хорошую переносимость во всех рассмотренных исследованиях. Существенным преимуществом розувастатина является то, что нормализация показателей липидного спектра происходит даже на фоне лечения минимальными дозами препарата. Розувастатин можно назначать как лицам с ИБС или высоким риском этого заболевания, так и пациентам с метаболическим синдромом, СД 2-го типа, АГ. Особенно важно то, что розувастатин в низких дозах (10–20 мг/сут)

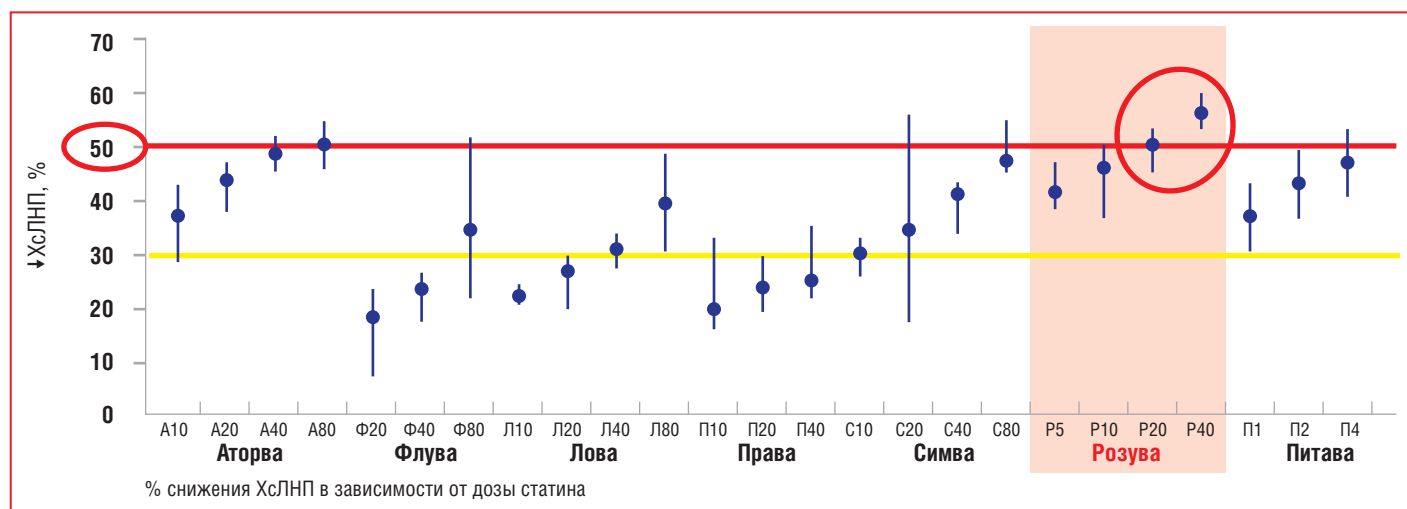


Рис. 1. Сравнительное изучение липидснижающей эффективности разных статинов [2, 19, 20]

Таблица 1. Исследование HOPE-3: снижение риска сердечно-сосудистых событий на фоне терапии розувастатином 10 мг

Конечные точки	Розувастатин (n=6361)	Плацебо (n=6344)	Отношение рисков (95%ДИ)	P
Первая комбинированная первичная	235 (3,7)	304 (4,8)	0,76 (0,64–0,91)	0,002
Вторая комбинированная первичная	277 (4,4)	363 (5,7)	0,75 (0,64–0,88)	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть	154 (2,4)	171 (2,7)	0,89 (0,72–1,11)	
Фатальный/нефатальный ИМ	45 (0,7)	69 (1,1)	0,65 (0,44–0,94)	
Фатальный/нефатальный инсульт	70 (1,1)	99 (1,6)	0,70 (0,52–0,95)	
Реваскуляризация	56 (0,9)	82 (1,3)	0,68 (0,48–0,95)	
Новые случаи СД 2-го типа	232 (3,9)	226 (3,8)	1,02 (0,85–1,23)	0,82
ИБС	105 (1,7)	140 (2,2)	0,74 (0,58–0,96)	0,02
Смерть от всех причин	334 (5,3)	357 (5,6)	0,93 (0,80–1,08)	0,32

превосходит по эффективности статины предшествующих поколений, используемые в средних и даже высоких дозах. Отсутствие различий между розувастатином и плацебо по частоте нежелательных эффектов было установлено во всех плацебо-контролируемых исследованиях программы **GALAXY**, что является еще одним доводом в пользу широкого применения розувастатина.

Что касается представленных 9 июня 2018 г. новых рекомендаций ЕОК/ЕОАГ по ведению пациентов с АГ, то в них сформулирована позиция по назначению статинов [12]. Указывается, что у пациентов с АГ и умеренным СС риском и выше или среди тех, у кого имеется ССЗ, только снижение АД не может оптимально уменьшить их риск. Эти пациенты будут также получать выгоды от назначения статинотерапии, которая дополнительно снижает риск ИМ приблизительно на 1/3, инсульта — на 1/4, даже когда контролируется АД. Подобные эффекты статинотерапии отмечены и у пациентов в зоне между низким и умеренным риском [12].

Вопросы приверженности терапии и пути ее повышения

Приверженность определяется как степень совпадения поведения пациента с рекомендациями врача. Наиболее часто приверженность в отношении лекарственной терапии определяется как прием по крайней мере 80% препарата от рекомендованного. Несоблюдение пациентами рекомендаций является важной проблемой: ухудшается их здоровье, неэффективно используются ресурсы здравоохранения. Несмотря на большое количество доказательств эффективности статинов в первичной и вторичной профилактике, приверженность остается постоянным барьером — с показателями <50% в ряде исследований [23]. В реальной практике приверженность гиполипидемической терапии оказывается существенно ниже, чем в клинических исследованиях [24]. Например, через 1 год после начала терапии статинами от 15 до 60% пациентов прекращают лечение [25]. Приверженность снижается при длительности лечения; тем не менее это более справедливо для пациентов, получавших первичную профилактику по сравнению со вторичной, — более 70% пациентов прекращали прием статинов в течение первых 2-х лет [26]. Плохие показатели приверженности лечению не ограничиваются только статинами, это характерно и для других гиполипидемических препаратов и всех препаратов, используемых для профилактики ССЗ, включая антиагреганты, как показано в систематических обзорах и метаанализах [27].

Все причины, определяющие приверженность лечению, классифицируют как связанные с пациентом, врачом,

характером самой терапии, организационные. Эти барьеры препятствуют пациентам в получении максимального эффекта от лечения. Особенно актуальны вопросы, связанные с характером назначенной врачом терапии. Переносимость, эффективность и удобство для больного выбранного режима терапии относятся к числу основных факторов, определяющих приверженность лечению. Эти факторы находятся в зоне ответственности врача. Существует обратная зависимость между количеством принимаемых препаратов и приверженностью. Прием лекарственных препаратов 1 р./сут, максимум 2 р./сут значительно улучшает приверженность. Исследования показывают, что чем быстрее происходит подбор эффективного лечения, тем лучше в последующем приверженность больного этому лечению. Огромное значение в современных условиях придается уменьшению количества принимаемых препаратов, в частности назначению комбинированных препаратов в фиксированных дозах или фиксированных комбинаций (ФК). Лекарство с ФК, или «полипилюля», в первичной и вторичной профилактике показало обнадеживающие результаты для улучшения приверженности. В исследовании **UMPIRE** сравнили разные стратегии назначения лекарственной терапии: ФК, содержащую АСК, статин и два препарата, снижающие уровень АД, с обычной первичной и вторичной профилактикой у 2004 пациентов в Индии и Европе [28]. Через 15 мес. были получены статистически значимые различия по данным оценки приверженности и изменения систолического АД и уровня ХсЛНП. В исследовании **FOCUS** на первом этапе были определены факторы, способствующие несоблюдению терапии после ИМ у 2118 пациентов из пяти стран в Южной Америке и Европе [29]. На втором этапе 695 пациентов из первой фазы были рандомизированы для получения либо «полипилюли», содержащей аспирин, статин и рамиприл в той или иной дозе, либо 3 препаратов отдельно. Приверженность за 9 мес., определяемая по опросникам, была значительно выше в группе ФК по сравнению с обычным лечением.

Для повышения эффективности лечения, в т. ч. с целью повышения приверженности терапии, была недавно предложена для широкого клинического применения ФК двух препаратов, которые широко используются в практике: АСК и розувастатин (Розулип® АСА). Были зарегистрированы следующие показания: 1) вторичная профилактика ИМ и инсульта у взрослых пациентов, страдающих такими нарушениями липидного обмена, как первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb), семейная гомозиготная гиперхолестеринемия или гипертри-

глицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), и нуждающихся в терапии розувастатином в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии, или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; 2) профилактика тромбоэмболических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, ангиопластика и стентирование коронарных артерий) у взрослых пациентов, страдающих такими нарушениями липидного обмена, как первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb), семейная гомозиготная гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), и нуждающихся в терапии розувастатином в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии, или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; 3) для применения у пациентов, которые ранее получали АСК и розувастатин в таких же дозах.

Эта ФК противопоказана и имеет ограничения в тех же клинических ситуациях, в которых не рекомендован прием АСК и розувастатина. Препарат выпускается в 3-х дозовых режимах — в виде капсул с модифицированным высвобождением, с кишечнорастворимой таблеткой, покрытой оболочкой, содержащей всегда 100 мг АСК с разными дозами розувастатина: 5 мг, 10 мг, 20 мг. Следует отметить, что препарат не предназначен для начального курса терапии, назначается после того, как дозировки

отдельных компонентов (АСК, розувастатин), входящих в состав препарата, тщательно подобраны для данного пациента. После подбора дозировок каждого из двух отдельных компонентов препаратов АСК и розувастатина, входящих в состав комбинированного препарата, переходят на лечение комбинированным препаратом в соответствующей подобранной дозировке. Рекомендуемая доза препарата Розулип® АСА — 1 капсула/сут, ее следует принимать каждый день в одно и то же время вечером.

При необходимости в процессе лечения доза препарата может корректироваться, с учетом изменения концентрации липидов. После 4-х нед. терапии и/или при повышении дозы суммарно получаемого розувастатина необходим контроль показателей липидного обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность и безопасность АСК и статинов подтверждены в ходе большого количества рандомизированных исследований. Назначение такой терапии больным с ССЗ, в первую очередь ИБС, и очень высоким риском для снижения частоты ИМ, инсульта, сосудистой смерти имеет самые высокие классы рекомендаций и доказанности. У этой категории пациентов использование ФК статинов и АСК (АСК + розувастатин) открывает новые возможности для повышения эффективности за счет лучшей приверженности терапии.

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

Редкий клинический случай болезни Хагемана у пациентки кардиологического отделения

Профессор В.А. Ахмедов¹, к.м.н. В.М. Шадевский¹, к.м.н. А.Н. Судакова¹, к.м.н. О.В. Гаус¹, С.О. Гудалов², А.В. Шустов²

¹ ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

² БУЗОО «ККД», Омск

РЕЗЮМЕ

Болезнь Хагемана — крайне редкое нарушение гемостаза, характеризующееся значительным снижением активности плазменного фактора XII свертывания крови. Представленный клинический случай характеризует выявление данного редкого заболевания — болезни Хагемана у пациентки 58 лет с кардиальной патологией. Пациентка неоднократно поступала в кардиологическое отделение для проведения плановой терапии по поводу ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Во время одного из поступлений было выявлено удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), что явилось поводом для дальнейшего дообследования. Проведение обследования в условиях Гематологического научного центра позволило выявить наличие редкой патологии коагуляции — болезни Хагемана на основании отсутствия в коагулограмме фактора XII, удлинения АЧТВ и замедления фибринолиза. Особенностью данного случая является то, что заболевание длительное время протекало бессимптомно, усугубляя течение кардиоваскулярной патологии. Особый интерес представляет тот факт, что у пациентки было обнаружено полное отсутствие фактора XII свертывания крови, тогда как в опубликованных ранее наблюдениях описан только дефицит данного фактора.

Ключевые слова: редкий случай, болезнь Хагемана, отсутствие фактора XII, свертывающая система крови, гемостаз, коагулограмма, АЧТВ.

Для цитирования: Ахмедов В.А., Шадевский В.М., Судакова А.Н. и др. Редкий клинический случай болезни Хагемана у пациентки кардиологического отделения // РМЖ. 2018. № 6(1). С. 46–48.

ABSTRACT

Rare clinical case of Hageman disease in the patient of the cardiological department

Akhmedov V.A.¹, Shadevsky V.M.¹, Sudakova A.N.¹, Gaus O.V.¹, Gudalov S.O.², Shustov A.V.²¹ Omsk State Medical University² "Clinical Cardiology Hospital", Omsk

Hageman's disease is an extremely rare disorder of hemostasis, characterized by a significant decrease in the activity of plasma blood coagulation factor XII. The presented case reports the identification of rare Hageman disease in the woman of 58 years old with cardiac pathology. The patient repeatedly admitted to the cardiology department for treatment of ischemic heart disease, arterial hypertension. During one of the visits, an elongation of the activated partial thromboplastin time (APTT) was revealed, which was the cause for further follow-up. Conducting the examination in the conditions of the hematological scientific center revealed a rare pathology of coagulation — Hageman's disease, based on the absence of factor XII in the coagulogram, prolongation of the APTT and retardation of fibrinolysis. The feature of this case is that the disease has been asymptomatic for a long time, aggravating the course of cardiovascular pathology. Particularly interesting is the fact that the patient was found to have a complete absence of blood coagulation factor XII, whereas in previously published observations only the deficiency of this factor was described.

Key words: rare case, Hageman's disease, absence of factor XII, coagulating blood system, hemostasis, coagulogram, APTT.

For citation: Akhmedov V.A., Shadevsky V.M., Sudakova A.N. et al. Rare clinical case of Hageman disease in the patient of the cardiological department // RMJ. 2018. № 6(1). P. 46–48.

Болезнь Хагемана (или дефект Хагемана, или дефицит фактора XII свертывания крови) — крайне редкое нарушение гемостаза, характеризующееся значительным снижением активности плазменного фактора XII (ФХII, фактор Хагемана) свертывания крови [1]. Частота встречаемости болезни Хагемана в популяции не превышает 1 случая на 1 млн населения [2]. В большинстве случаев данный дефект наследуется по рецессивно-аутосомному типу, однако в некоторых семьях выявлено аутосомно-доминантное наследование [1, 2]. По-видимому, синтез фактора XII свертывания крови контролируется двумя аутосомными генами (бимодальный тип наследования). Ген, кодирующий синтез фактора XII свертывания крови, локализуется в 5-й хромосоме [1].

ФХII — сиалогликопротеин (молекулярная масса около 82 кДа), плазменный профермент, место синтеза которого в организме точно не установлено [3]. ФХII подвержен контактной и ферментной активации, в т. ч. адреналином, калликреином в присутствии отрицательно заряженного высокомолекулярного кининогена, фактором XI, а следовательно, играет ключевую роль в функционировании не только свертывающей, но и калликреин-кининовой, а также фибринолитической систем гемостаза [4].

Система гемостаза филогенетически предназначена для остановки кровотечения при травме и обеспечения жидкого состояния крови при сохранении биологической целостности сосудистой стенки [5]. С современных позиций различают первичный, или сосудисто-тромбоцитарный, и вторичный, или коагуляционный, гемостаз. Первичный гемостаз обусловлен спазмом сосудов и их механической закупоркой агрегатами тромбоцитов, вторичный представляет собой сложный ферментный процесс, в котором участвуют ряд протеолитических ферментов, а также неферментные белковые и фосфолипидные компоненты [1, 5]. Коагуляционный гемостаз может протекать по внешнему и внутреннему механизму, активатором последнего и служит ФХII [2, 4]. Завершающим этапом работы системы гемостаза является фибринолиз — расщепление фибрина под воздействием плазмина, в результате чего происходят разрушение фибринового сгустка и реканализация

сосудов после остановки кровотечения [1, 5]. Между процессами свертывания крови и фибринолиза в организме постоянно поддерживается равновесие. Фибринолиз также может протекать по внешнему или внутреннему механизму [2, 4]. Внешний путь активации осуществляется при участии тканевых активаторов, таких как тканевый активатор плазминогена и урокиназа, синтезируемых непосредственно в эндотелии сосудов. Внутренний механизм активации осуществляется благодаря плазменным активаторам (Хагеман-зависимый путь) и активаторам форменных элементов крови (Хагеман-независимый путь). Хагеман-зависимый фибринолиз происходит под влиянием ФХII свертывания крови, который и вызывает превращение неактивного плазминогена в плазмин [1, 2, 5].

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения показали, что роль ФХII более значима именно для процессов фибринолиза, нежели для коагуляционного ответа, поэтому при наличии у человека дефекта Хагемана отсутствуют какие-либо геморрагические проявления и отмечается высокая предрасположенность к тромбозам [2, 4, 6].

Впервые дефицит коагуляционного ФХII был выявлен в 1955 г. O.D. Ratnoff и J.E. Colopy, которые представили клиническое наблюдение 37-летнего пациента Джона Хагемана, по имени которого и были названы отсутствующий у него плазменный фактор свертывания и дефект системы гемостаза, обусловленный врожденной недостаточностью этого протеина [7]. Пациент умер от развившейся на фоне длительной иммобилизации тромбоэмболии легочной артерии после перелома тазовых костей.

В настоящее время в мире имеется описание чуть более 100 случаев этого заболевания [8]. Представляем **собственное клиническое наблюдение** пациентки кардиологического отделения с выявленным дефектом Хагемана.

Пациентка М., 58 лет, поступила в отделение нарушения ритма клинического кардиологического диспансера (ККД) г. Омска с жалобами на одышку смешанного характера при подъеме до 3-го этажа, повышение артериального давления (АД) до 180/100 мм рт. ст., постоянные перебои в работе сердца, усиливающиеся при эмоциональных и физических нагрузках, отеки стоп и голеней к вечеру.

Из анамнеза заболевания известно, что считает себя больной в течение 5 лет с 2011 г., когда появились перебои в работе сердца, одышка при переносимой ранее физической нагрузке. При записи электрокардиограммы (ЭКГ) нарушения ритма не выявлялись, наблюдалась у терапевта по месту жительства с диагнозом соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы.

С конца 2012 г. отметила ухудшение состояния, участились перебои в работе сердца, значительно снизилась толерантность к физическим нагрузкам, появилось ощущение постоянного дискомфорта за грудиной. Для уточнения диагноза и подбора терапии пациентка направлена в отделение нарушения ритма ККД.

При проведении дообследования в условиях стационара были получены следующие результаты: в общем анализе крови отмечалось увеличение скорости оседания эритроцитов (29 мм/ч); в биохимическом анализе сыворотки крови — повышение уровней общего билирубина (22,7 мкмоль/л), преимущественно за счет непрямой фракции (17,7 мкмоль/л), аланиновой аминотрансферазы (87 Е/л), общего холестерина (5,8 ммоль/л) и триглицеридов (4,52 ммоль/л). ЭКГ: ритм синусовый, с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 52 в минуту, электрическая ось сердца не отклонена, признаки дилатации левого предсердия, синдром ранней реполяризации желудочков. Холтер-мониторирование ЭКГ: основной ритм синусовый с ЧСС 52–74–128 в минуту, прирост ЧСС на нагрузку достаточный, снижение ЧСС в ночные часы достаточное, вариабельность сердечного ритма сохранена, зарегистрированы 17 предсердных экстрасистол, 1 парная, 1 неустойчивый пароксизм наджелудочковой тахикардии, 7 эпизодов диагностически значимой депрессии сегмента ST по каналам 2 и 3 (общей продолжительностью 42 мин 11 с), без отметки в дневнике о болевых ощущениях. Эхокардиография: корень аорты — 3,2 см, восходящий отдел аорты — 3,0 см, дуга аорты — 2,4 см; левое предсердие — 3,6×4,6 см; конечный диастолический размер левого желудочка — 4,8 см; конечный систолический размер левого желудочка — 3,1 см; конечный диастолический объем — 109 мл; конечный систолический объем — 38 мл; толщина межжелудочковой перегородки — 0,9 см; толщина задней стенки левого желудочка — 0,9 см; правый желудочек — 2,5 см; правое предсердие — 3,2×3,8 см; фракция выброса — 65%; аортальный клапан — уплотнены фиброзное кольцо и створки, раскрытие створок — 2,0 см; митральный клапан — м-образный, движение створок разнонаправленное, створки уплотнены; регургитация через митральный клапан — 1 степени, регургитация через трикуспидальный клапан — 1 степени. Чреспищеводная электростимуляция сердца: ишемические изменения. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: признаки жирового гепатоза, диффузных изменений поджелудочной железы.

Был установлен диагноз: ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения, функциональный класс III. Артериальная гипертензия, стадия III, риск 4. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия. Синдром ранней реполяризации желудочков. Хроническая сердечная недостаточность II А, функциональный класс II. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатогепатит, активность 1.

На фоне проведенного лечения (диета № 10; соталол 0,08 г по 1½ таблетки утром и вечером под контролем АД, ЧСС, ЭКГ; лизиноприл 0,005 г по ½ таблетки вечером; урсодезоксихолевая кислота 0,25 г по 2 капсулы на ночь)

самочувствие пациентки улучшилось — уменьшились частота и интенсивность боли за грудиной, уровень АД снизился до 135/80 мм рт. ст. Для уточнения данных о состоянии желудочков сердца, в т. ч. их сократительной способности, было рекомендовано проведение коронарной вентрикулографии (КВГ).

Перед подготовкой к плановому диагностическому эндоваскулярному вмешательству у больной было выявлено удлинение АЧТВ до 100 с неясной этиологии. После консультации гематолога, который заподозрил наличие коагулопатии — гипокоагуляции во внутреннем механизме свертывания (дефицит факторов свертывания XI, XII?), возможно, вторичного характера на фоне патологии печени, пациентка была направлена на обследование в ФБГУ «Гематологический научный центр» (ГНЦ) Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва).

При сборе анамнеза в ГНЦ установлено, что ранее повышенной кровоточивости у пациентки не наблюдалось. Наследственный анамнез по заболеваниям системы гемостаза не отягощен. В коагулограмме было выявлено: время свертывания — 10 мин 13 с, АЧТВ — более 250 с (норма — до 38 с), протромбиновый индекс — 80% (норма — 90–105%), фактор VIII — 70% (норма — 50–200%), фактор IX — 70% (норма — 50–200%), фибриноген — 3,4 г/л (норма — 2,0–4,0 г/л), фактор XIIa зависимый фибринолиз — 80 мин (норма — 5–12 мин), фактор XII — 0% (норма — 70–120%), фактор Виллебранда — 52% (норма — 50–150%). Заключение: при коагулологическом обследовании выявлены отсутствие ФХII, удлинение АЧТВ и замедление фибринолиза. Был установлен диагноз болезни Хагемана (дефицит ФХII). Кроме того, при генетическом исследовании было обнаружено, что пациентка является носителем мутации гена ингибитора активации плазминогена PAI-1 (4G/5G), что также приводит к значительному подавлению фибринолиза.

В настоящее время пациентка М. находится под постоянным диспансерным наблюдением врача-гематолога по месту жительства. С учетом имеющейся патологии системы гемостаза пациентке противопоказано назначение ингибиторов фибринолиза (транексамовая кислота), а при наличии показаний к проведению оперативного вмешательства необходимо предварительное проведение трансфузионной подготовки (за 30 мин до операции в/в переливание 1000 мл одноклассной свежезамороженной плазмы на фоне приема H₂-гистаминоблокаторов).

В заключение хотелось бы отметить, что представленное клиническое наблюдение демонстрирует выявление редкого наследственного дефекта системы гемостаза — дефицита фактора XII свертывания крови у пациентки 58 лет. Особенностью данного случая является то, что заболевание длительное время протекало бессимптомно, усугубляя течение кардиоваскулярной патологии, по поводу которой пациентка неоднократно проходила обследование и лечение. Случайное выявление удлинения АЧТВ перед плановым эндоваскулярным вмешательством послужило поводом для проведения дальнейшего диагностического поиска, результатом которого и стало обнаружение болезни Хагемана. Особый интерес представляет тот факт, что у пациентки М. было обнаружено полное отсутствие фактора XII свертывания крови, тогда как в опубликованных ранее наблюдениях описан только дефицит данного фактора [7–9].

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



СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru

Полные тексты статей
по заболеваниям сердечно-сосудистой системы
размещены в разделе «Кардиология».

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!



ацетилсалициловая кислота+розувастатин

Единственная в России
комбинация розувастатина
и ацетилсалициловой
кислоты¹



⚓ Антиагрегантный и гиполипидемический эффекты в одной капсуле²
⚓ Профилактика повторного инфаркта миокарда или инсульта²

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Розулип® АСА

Регистрационное удостоверение ЛП-004546. Торговое название препарата: Розулип® АСА. Международное непатентованное название: ацетилсалициловая кислота+розувастатин. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. Фармакотерапевтическая группа: Гиполипидемическое средство комбинированное (ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор + антиагрегантное средство). Показания к применению: Вторичная профилактика инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, и профилактика тромбоэмболических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах у взрослых пациентов, страдающих такими нарушениями липидного обмена, как: первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb), семейная гомозиготная гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), и нуждающихся в терапии розувастатином в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии, или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. Розулип® АСА показан для применения у пациентов, которые ранее получали ацетилсалициловую кислоту и розувастатин в таких же дозах. Противопоказания: повышенная чувствительность к розувастатину, АСК, вспомогательным веществам в составе препарата и другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП, сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой к-ты (АСК); эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в стадии обострения); желудочно-кишечное кровотечение; геморрагический диатез; сочетание применения с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более; детский и подростковый возраст (до 18 лет); тяжелая почечная или тяжелая печеночная недостаточность; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA; миопатия; предрасположенность к развитию миотоксических осложнений; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, а также отсутствие надежных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией. Побочные действия: Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Нарушения со стороны нервной системы. Часто: имеются сообщения о случаях появления головокружения, головной боли. Нарушения со стороны ЖКТ, печени и желчевыводящих путей. Часто: тошнота, боли в животе, запор. Нарушения со стороны эндокринной системы. Часто: сахарный диабет 2-го типа. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани. Часто: миалгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто: астеня. Для ознакомления со всеми побочными действиями см. полную инструкцию по медицинскому препарату. Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психомоторной реакцией. Код АТХ: C10BX05. Срок годности: 3 года.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Государственный реестр лекарственных средств (на 25.02.2018)

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Розулип® АСА.

Компания, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС». 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