

CONSILIUM MEDICUM

Том 17, №1, 2015

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

Артериальная гипертония и когнитивные функции

Преимущества фиксированной комбинированной антигипертензивной терапии у больных с цереброваскулярной патологией

Эффективность и безопасность фозиноприла в клинической практике

Обострение ишемической болезни сердца: баланс риска болезни и риска лечения

Догоспитальное назначение тикагрелора у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Перспективы персонализации применения новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий

Подходы к выбору статина для лечения пациентов в амбулаторной практике

Контроль безопасности лекарственных средств в условиях лечебно-профилактических учреждений

Модификация образа жизни, обучение и самоконтроль как компоненты лечения сахарного диабета

Дифференциальный диагноз боли в грудной клетке: в фокусе – заболевания органов пищеварения

Ятрогенные факторы риска и коррекция дислипидемии после трансплантации печени

CONSILIUM MEDICUM

2015 г., Том 17, №1,
2015, VOL. 17, NO. 1

Главный редактор номера:

член-корреспондент РАН, профессор И.Е. Чазова
Irina E. Chazova, prof., MD, PhD

Главный редактор журнала: Б.А. Филимонов

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати. Рег. номер: ПИ № ФС77-43299
Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте www.hpmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая
может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или
частичное воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2015 г.

Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-практического
издания допускается без размещения знака информационной
продукции.

**«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya Redaktsia»**

Адрес: 125367, Москва,
ул. Габричевского, д. 5, корп. 10.

Телефон/факс:

+7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hpmp.ru

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,

Д.А. Катаев

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



объединённая
редакция

ММА «МедиаМедика»**ММА «MediaMedica»**

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор: Т.Л. Скоробогат

tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми

клиентами: Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Барина

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru



MEDIAMEDICA

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**EDITORIAN BOARD****Чазова И.Е.,**

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina E. Chazova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Marina V. Shestakova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Прилепская В.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Vera N. Prilepskaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Igor V. Maev,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гельфанд Б.Р.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Boris R. Gelfand,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Смулевич А.Б.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Anatoly B. Smulevich,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina V. Poddubnaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Аронов Д.М.,

профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Alexander D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Iliina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE
MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrew V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg,
Russia)

Салтанов А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr I. Saltanov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Драпкина О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Конеv Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Васильев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Vasilev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Mariia Y. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfod I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Щербakov П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Avgust M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolay G. Kochergin, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Yuri K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksiej A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTIO-N and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Деревянко И.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina I. Derevianko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н.
(Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD
(St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

КАРДИОЛОГИЯ (CARDIOLOGY)

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Yuri N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yuri A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg,
Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Белоусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Yuri B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косьяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Y. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Y. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ваганов Н.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Vaganov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina N. Zakharova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Исаков Ю.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Yuri F. Isakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Коровина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nina A. Korovina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Учайкин В.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vasilii F. Uchaikin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir Y. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ноников В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir E. Nonikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Бунчук Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai B. Bunchuk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гориловский Л.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid M. Gorilovskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Y. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Anatolii V. Pokrovsky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Александров А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei A. Aleksandrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Y. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор,
д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

Артериальная гипертензия и когнитивные функции

О.Д.Остроумова, В.А.Дудаев, Н.Ю.Галеева

6

Преимущества фиксированной комбинированной антигипертензивной терапии у больных с цереброваскулярной патологией: фокус на комбинации «бисопролол + амлодипин»

А.Г.Евдокимова, Л.И.Маркова, В.В.Евдокимов, Г.В.Аркадьева

11

Эффективность и безопасность фозиноприла в клинической практике

Р.И.Стрюк

18

Ацетилсалициловая кислота у больных артериальной гипертензией высокого риска

Н.М.Воробьева

22

Клиническая картина, варианты течения, терапия гипертонических кризов

М.А.Гуревич, Е.М.Горбунова

27

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Обострение ишемической болезни сердца: баланс риска болезни и риска лечения

В.А.Бражник, Д.А.Затейщиков

30

Догоспитальное назначение тикагрелора у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (реферат)

36

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Перспективы персонализации применения новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий на основе оценки фармакокинетики

А.В.Крюков, Д.А.Сычев, М.И.Савельева, А.В.Рябова, Е.С.Ильина, А.Ю.Юровский

41

ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ

Подходы к выбору статина для лечения пациентов в амбулаторной практике

О.Д.Остроумова, В.А.Дудаев, Г.Н.Щукина

44

Контроль безопасности лекарственных средств в условиях лечебно-профилактических учреждений: проблемы и перспективы развития

Т.Е.Морозова, Е.Н.Хосева, Т.Б.Андрущишина, О.А.Вартанова

50

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

Модификация образа жизни, обучение и самоконтроль – важные компоненты лечения сахарного диабета и улучшения качества жизни пациентов

Е.А.Волкова, Н.В.Ворохобина, О.Ф.Малыгина

54

Дифференциальный диагноз боли в грудной клетке: в фокусе – заболевания органов пищеварения

Д.И.Трухан

63

Ятрогенные факторы риска и коррекция дислипидемии после трансплантации печени

Е.Д.Космачева, А.Э.Бабич

68

НОВОСТИ

Исследование PEGASUS-TIMI 54 продемонстрировало, что долгосрочное использование препарата тикагрелор в терапии пациентов, перенесших инфаркт миокарда более года назад, приводит к снижению частоты тромботических осложнений

72

Contents

ARTERIAL HYPERTENSION

Arterial hypertension and cognitive function

O.D.Ostroumova, V.A.Dudaev, N.Yu.Galeeva

6

The advantages of a fixed combination antihypertensive therapy in patients with cerebrovascular disease: focus on the combination of «bisoprolol and amlodipine»

A.G.Evdokimova, L.I.Markova, V.V.Evdokimov, G.V.Arkad'eva

11

Efficacy and safety of fosinopril in clinical practice

R.I.Stryuk

18

Acetylsalicylic acid in hypertensive patients at high risk

N.M.Vorobyeva

22

The clinical picture, current options for therapy of hypertensive crises

M.A.Gurevich, E.M.Gorbunova

27

CORONARY ARTERY DISEASE

Aggravation of coronary heart disease: the balance of risk and the risk of disease treatment

V.A.Braznik, D.A.Zateyshchikov

30

Prehospital appointment of ticagrelor in patients with myocardial infarction and ST segment elevation (abstract)

36

CARDIAC ARRHYTHMIAS

Prospects for personalized utilization of non-vitamin K anticoagulants based on the assessment of pharmacokinetics in patients with atrial fibrillation

A.V.Kryukov, D.A.Sychev, M.I.Saveleva, A.V.Ryabova, E.S.Ilina, A.Yu.Yurovsky

41

TREATMENT ISSUES

Approaches to the choice of a statin to treat patients on an outpatient basis

O.D.Ostroumova, V.A.Dudaev, G.N.Schukina

44

Safety monitoring of medicines in health facilities: problems and perspective of development

T.E.Morozova, E.N.Hoseva, T.B.Andruschishina, O.A.Vartanova

50

HEART-RELATED PROBLEMS

Lifestyle modification, training and self-control as important components of diabetes treatment and improvement of patients life quality

E.A.Volkova, N.V.Vorokhobina, O.F.Malygina

54

Differential diagnosis of chest pain: in focus digestive diseases

D.I.Trukhan

63

Iatrogenic risk factors and correction of dyslipidemia after liver transplantation

E.D.Kosmacheva, A.E.Babich

68

NEWS

PEGASUS-TIMI study 54 demonstrated that long-term use of the drug ticagrelor therapy in patients with myocardial infarction (over a year ago), leads to reduce the incidence of thrombotic complications

72

Артериальная гипертония и когнитивные функции

О.Д.Остроумова^{✉1,2}, В.А.Дудаев¹, Н.Ю.Галеева³

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

³ГБУЗ ГКБ №70 Департамента здравоохранения г. Москвы. 111399, Россия, Москва, Федеративный просп., д. 17

В статье приведены определение, классификация и патогенетические механизмы нарушения когнитивных функций при артериальной гипертонии (АГ). Обсуждаются данные литературы о взаимосвязи АГ с риском развития деменции. Рассмотрены возможности антигипертензивной терапии в профилактике деменции. Подробно разобраны результаты исследования Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe), в котором антагонист кальция (АК) нитрендипин ± эналаприл снизил риск развития деменции, в том числе новых случаев болезни Альцгеймера, на 50%. Рассмотрены нейропротективные механизмы действия АК в целом и нитрендипина в частности.

Ключевые слова: артериальная гипертония, деменция, когнитивные функции, антигипертензивная терапия, антагонисты кальция, нитрендипин, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, Энанорм.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Дудаев В.А., Галеева Н.Ю. Артериальная гипертония и когнитивные функции. Consilium Medicum. 2015; 1: 6–10.

Arterial hypertension and cognitive function

O.D.Ostroumova^{✉1,2}, V.A.Dudaev¹, N.Yu.Galeeva

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119435, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

³City clinical hospital №70 of the Moscow health care department. 111399, Russian Federation, Moscow, Federativnyi prosp., d. 17

The article presents the definition, classification and pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in patients with arterial hypertension (AH). Discusses the literature on the relationship of hypertension with risk of dementia. The possibilities of antihypertensive therapy in the prevention of dementia. Discussed in detail the results of the study Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe), in which the calcium antagonist (CA) nitrendipine ± enalapril reduced the risk of developing dementia, including Alzheimer's disease, new cases, 50%. Neuroprotective action mechanisms are considered as a whole and AK nitrendipine in particular.

Key words: arterial hypertension, dementia, cognitive function, antihypertensive therapy, calcium channel blockers, nitrendipine, fixed combinations of antihypertensive drugs, Enanorm.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Dudaev V.A., Galeeva N.Yu. Arterial hypertension and cognitive function. Consilium Medicum. 2015; 1: 6–10.

Когнитивные (син. высшие мозговые, высшие психические, высшие корковые, познавательные) функции – наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним [1].

Когнитивные функции включают в том числе 5 основных – гнозис, праксис (произвольное, целенаправленное двигательное действие), интеллект, память и речь [1]. Гнозис – восприятие информации, способность соединять элементарные ощущения в целостные образы. Пациент с тяжелыми нарушениями гнозиса (агнозия) видит предмет, может его описать, но не узнает его. Память – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию. Интеллект – способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, общего и частного, главного и второстепенного, способность к абстрагированию, решению задач, построению логических умозаключений. Необходимо подчеркнуть, что субъективные жалобы больных на память не соответствуют истинным ее нарушениям, выявляемым с помощью специальных методов исследования. Речь – способность понимать обращенную речь и выражать свои мысли вербальным способом (словами). Праксис – способность усваивать и удерживать разнообразные двигательные навыки, в основе которых лежат автоматические серии движений. Больные с тяжелыми нарушениями праксиса (апраксия) не могут выполнить то или иное действие вследствие утраты навыка («разучился», например, больные разучаются ходить), несмотря на отсутствие пареза [1].

Согласно классификации академика Н.Н.Яхно (2005 г.) выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства (КР) [1]. Легкие КР – снижение одной или нескольких когнитивных функций по сравнению с исходным более высоким уровнем (индивидуальной нормой), не влияющее на бытовую, профессиональную и социальную деятельность, в том числе на наиболее сложные ее формы. Умеренные когнитивные нарушения (КН) – это расстройства одной или нескольких когнитивных функций, которые выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают дезадаптацию, хотя могут приводить к трудностям в сложных и непривычных для пациента ситуациях [1].

Тяжелые КР – расстройства когнитивных функций, которые приводят к полной или частичной утрате независимости и самостоятельности пациента, т.е. вызывают профессиональную, социальную и/или бытовую дезадаптацию. К тяжелым КР относится деменция, в том числе сосудистая [1].

Важно подчеркнуть, что КР – это прогрессирующее состояние, которое со временем трансформируется в деменцию. Так, через год у 5–15% пациентов с умеренными КР разовьется деменция (для сравнения – в общей популяции вероятность ее развития составляет 1–5%), а через 4 года таких больных будет уже 70%; соответственно, через 5 лет деменции будут подвержены 100% лиц с КН [2, 3].

Сосудистая деменция, так же как и инсульт (ишемический и геморрагический), рассматривается как осложнение артериальной гипертонии (АГ) [4]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра демен-

цию диагностируют при нарушении памяти и по крайней мере одной из других когнитивных функций (речь, праксис, гнозис, мышление) – при условии, что они затрудняют профессиональную деятельность или социальную адаптацию и сохраняются не менее 6 мес [5]. Принципиальным отличием от легких и умеренных КР становится наличие инвалидизации – невозможность сохранять профессиональную деятельность или социальную, в том числе бытовую, дезадаптацию [5]. Особенно высока распространенность деменции в старших возрастных группах. По данным популяционных исследований, частота деменции среди лиц пожилого возраста колеблется от 5 до 20% [6].

Причины КН

Прежде чем подробно рассмотреть проблему АГ как главной причины сосудистых КН, необходимо подчеркнуть, что причин, приводящих к снижению когнитивных функций, много, в том числе [7]:

- соматогенные КН (печеночная, почечная или сердечно-легочная недостаточность, гипотиреоз);
- КН при дефиците витаминов В₁, В₁₂, фолиевой кислоты;
- экзогенные интоксикации (алкоголизм, наркомания, холинолитические препараты, бензодиазепины, барбитураты);
- психогенные КН (когнитивный синдром, депрессии);
- аортокоронарное шунтирование (от 30 до 65% – раннее ухудшение когнитивных функций).

Именно поэтому, безусловно, требуется комплексное обследование больного, в том числе с привлечением дополнительных лабораторных и инструментальных методов.

Особо хотелось бы остановиться на лекарственных препаратах, ухудшающих когнитивные функции. К ним относятся [3, 7]:

1. Холинолитики (через 8 лет наблюдения у пациентов с болезнью Паркинсона, получавших холинолитические препараты, краткая шкала оценки психического статуса – MMSE – Mini-Mental State Examination – специальный опросник, оценивающий когнитивные функции, – снизилась на 6,5 балла, в контрольной группе – на 1 балл. Частота деменции была в 6 раз выше).
2. Седативные и снотворные средства (бензодиазепиновые производные, барбитураты).
3. Психотропные препараты.
4. Некоторые сердечно-сосудистые препараты (сердечные гликозиды, неселективные и низкоселективные β-адреноблокаторы, клонидин).
5. Противоопухолевые препараты.
6. Антikonвульсанты.
7. Кортикостероиды.

Именно поэтому крайне важно оценить фармакологический анамнез – какие препараты получает данный пациент – и немедленно отменить или заменить те из них, которые ухудшают когнитивные функции.

АГ и деменция

АГ в настоящее время считают главным фактором риска развития КН и сосудистой деменции. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (4-я редакция, 2010 г.) сказано, что «в популяционных исследованиях доказана взаимосвязь величины артериального давления (АД) с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции, а также то, что антигипертензивная терапия (АГТ) может отсрочить ее появление» [4].

Так, в Göteborg Study, период наблюдения в котором составлял 15 лет, было выявлено, что наличие повышенного АД в возрасте 70 лет достоверно влияло на факт возникновения деменции в возрасте 79–85 лет [8]. В исследовании Honolulu-Asia Aging study, в котором приняли участие более 3700 пациентов из Юго-Восточного региона Азии, бы-

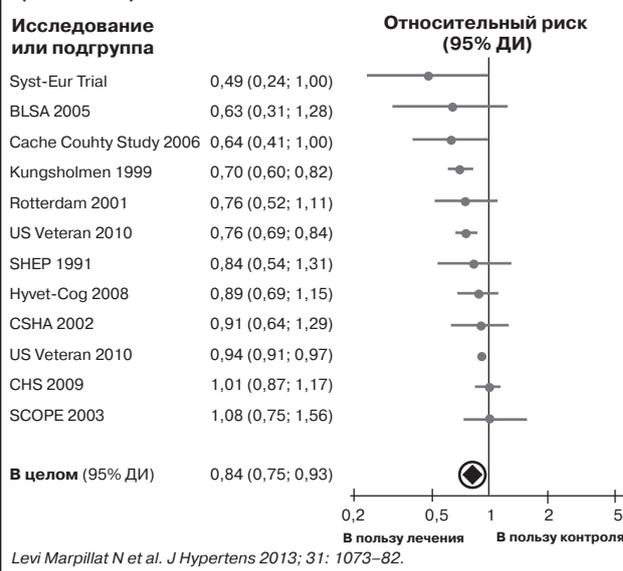
ла обнаружена достоверная взаимосвязь между уровнем систолического АД (САД) в среднем возрасте и риском развития КР и деменции в более старшем возрасте [9]. При этом повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития КР на 7–16% [9]. При обследовании более 1 тыс. человек старческого возраста (75 лет и старше) установлено, что повышенное диастолическое АД (ДАД) также представляет фактор риска развития КН независимо от пола больных [10]. Во Фремингемском исследовании [11] в течение 12–15 лет наблюдали 1695 пожилых пациентов с АГ (в возрасте от 55 до 88 лет). В результате наблюдения была обнаружена достоверная отрицательная обратная связь между уровнем САД, ДАД, длительностью АГ, с одной стороны, и показателями слуховой и зрительной памяти по данным нейропсихологических тестов – с другой [11]. Еще в одном исследовании, где приняли участие почти 6 тыс. больных АГ, выявили статистически значимую отрицательную обратную связь между уровнем САД, ДАД и показателями когнитивных функций независимо от уровня образования, наличия сахарного диабета, цереброваскулярных заболеваний и статуса курения [12].

Следовательно, наличие взаимосвязи между АГ и деменцией (КН) в настоящее время не вызывает сомнений.

В 2013 г. были опубликованы новые европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ, где подчеркивается, что пожилым больным с повышенным АД необходимо проводить тестирование на состояние когнитивных функций [13]. Однако при этом не указывается, какие именно тесты на когнитивные функции должен использовать врач в своей практической деятельности. Действительно, в настоящее время этот вопрос окончательно не решен. Тем не менее все-таки наиболее оптимальными тестами для широкой клинической практики следует считать тест «Мини-Ког» и Монреальскую когнитивную шкалу (мокатест) [14, 15].

Врач-терапевт (врач общей практики) для исследования когнитивных функций может использовать специально разработанный тест «Мини-Ког» (S. Borson, 2000), который является сочетанием тестов на запоминание, воспроизведение и рисование часов: 1) повторить за врачом и запомнить три не связанных между собой слова (например, стул, квадрат, яблоко); 2) нарисовать циферблат со стрелками и поставить время (например, без пятнадцати час); 3) назвать три слова, которые запоминались в начале теста. Тест интерпретируется следующим образом: если пациент

Рис. 1. Влияние АГТ на риск развития деменции: метаанализ 11 исследований – 4 рандомизированных контролируемых исследований (n=15 427) и 7 обсервационных исследований (n=816 247).





вспомнил все три слова, то грубых КН нет, если не вспомнил ни одного, то КН есть. Если больной вспомнил два или одно слово, то на следующем этапе анализируется рисунок часов. Если рисунок правильный, то грубых КН нет, если неправильный, то КР есть. Чувствительность теста составляет 99%, специфичность – 93%. Тест «Мини-Ког» может использоваться у лиц с нарушениями речи, языковым барьером. Еще одно преимущество теста – незначительная затрата времени: проведение теста «Мини-Ког» занимает лишь 3–4 мин и может использоваться на приеме врача общей практики.

В последние годы в повседневной клинической практике широкое использование нашла Монреальская когнитивная шкала (мокатест), которая содержит упрощенные варианты теста связи цифр и букв, тест литеральных ассоциаций, тест рисования часов, другие тесты на внимание и управляющие функции, а также оценку памяти, ориентировки и др. [15]. Методика достаточно проста, занимает не более 10–15 мин времени и высокочувствительна для обнаружения как сосудистых КН, так и расстройств высших мозговых функций вследствие нейродегенеративного процесса [15].

АГТ и деменция

В настоящее время лишь АГТ, и то с оговорками, доказала способность достоверно снижать риск развития новых случаев деменции [16]. В 2013 г. был опубликован метаанализ, посвященный влиянию АГТ на риск развития деменции [16]. В данный метаанализ включено 4 рандомизированных двойных слепых исследования (в целом – 816 247 больных) и 7 наблюдательных исследований (в общей сложности в них наблюдали 816 247 пациентов). По данным этого метаанализа, на фоне АГТ отмечено достоверное снижение риска развития деменции (рис. 1) [16].

Однако, оценивая результаты отдельных исследований, прежде всего рандомизированных, вошедших в этот метаанализ, можно видеть, что результаты данных исследований неоднозначны (см. рис. 1). И на этом фоне существенно выделяются в положительную сторону результаты исследования Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) [16, 17].

Исследование Syst-Eur было первым рандомизированным плацебо-контролируемым долгосрочным исследованием эффективности и безопасности применения антагонистов кальция (АК) при АГ [17]. Оно включало 4695 больных с изолированной систолической АГ в возрасте старше 60 лет. Пациенты были рандомизированы в группу лечения нитрендипином (дигидропиридиновый АК длительного действия) 10–40 мг/сут или группу плацебо. Для достижения целевого АД (САД<150 мм рт. ст.) в обеих группах при необходимости добавляли эналаприл (5–20 мг/сут) или гидрохлоротиазид (12,5–25 мг/сут). В итоге комбинированную терапию получали около 43% пациентов. Через 2 года наблюдения было отмечено достоверное снижение относительного риска фатального и нефатального инсульта (на 42%) и всех сердечно-сосудистых осложнений (на 31%) [17]. Среднее снижение АД составило в группе активного лечения -23 мм рт. ст. для САД и -7 мм рт. ст. – для ДАД, в группе плацебо показало -7 мм рт. ст. и -2 мм рт. ст., соответственно, для САД и ДАД. При этом в группе активной терапии средняя дозировка нитрендипина была 28±12 мг/сут, а эналаприла – 13±6 мг/сут [17]. Исследование было прекращено досрочно в связи с явными преимуществами терапии АК нитрендипин ± эналаприл.

Одним из аспектов исследования Syst-Eur, вызвавшим наибольший интерес, является возможность предотвратить появление деменции. Продление исследования Syst-

Таблица 1. Причина деменции			
Показатель	Контрольная группа	Группа активного лечения	Все участники
<i>Количество случаев</i>			
Все случаи	43	21	64
Болезнь Альцгеймера	29	12	41
Смешанная или сосудистая деменция*	12	7	19
Причина неизвестна	2	2	4
<i>Уровень на 1 тыс. пациенто-лет</i>			
Все случаи	7,4	3,3	5,2
Болезнь Альцгеймера	5	1,9	3,4
Смешанная или сосудистая деменция*	2,1	1,1	1,6
Причина неизвестна	0,3	0,3	0,3
*Причиной деменции являлись сосудистые нарушения у 4 пациентов контрольной группы и 3 больных, получавших активное лечение.			

Таблица 2. Антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации препарата Энанорм: средняя разница после 3 мес лечения (по сравнению с исходным уровнем)		
	Среднее снижение САД, мм рт. ст.	Среднее снижение ДАД, мм рт. ст.
Испания (n=6354)	-26,5	-14,9
Германия (n=13 946)	-29,5	-14,5
Австрия (n=1262)	-28,9	-13,5

De la Sierra A et al. Clin Drug Investig 2009.
 Eber B et al. Journal für Hypertonie 2007; 11 (2): 22–5.
 Trenkwalder P. Perfusion 2004; 7: 394–9.

Таблица 3. Безопасность применения препарата Энанорм (исследование CENIT)	
Нежелательная реакция	Частота, %
Всего	10,8
Отеки	4,4
Покраснение лица	2,5
Головная боль	1,8
Кашель	0,8
Другие (головокружение, гипотензия, тахикардия)	4,7
<i>De la Sierra A et al. Clin Drug Investig 2009; 29 (7): 159–69.</i>	

Евг до 8 лет наблюдений показало значительное снижение риска – на 50% (!) новых случаев деменции, определяемой по опроснику MMSE (рис. 2) [18].

На основе этих результатов можно определить, что комбинированная терапия нитрендипином с возможным дополнением эналаприла и/или гидрохлоротиазида 1 тыс. пациентов в течение 5 лет могла бы предотвратить 20 случаев деменции [18].

Общий уровень случаев деменции был зафиксирован на уровне 5,2 случая на 1 тыс. пациенто-лет (табл. 1).

Случаи возникновения деменции в ходе длительного антигипертензивного лечения сократились на 55% (95% доверительный интервал – ДИ 24–73%) по сравнению с контрольной группой (3,3 случая против 7,4 случая на 1 тыс. пациенто-лет); $p < 0,001$.

Следовательно, АГТ, основанная на АК дигидропиридинового ряда нитрендипине, сократила количество возникновения случаев деменции на 50%. Также снижается риск развития болезни Альцгеймера. Данные исследования Syst-Eur предполагают, что АГ может повлиять на развитие не только сосудистой, но и дегенеративной деменции [18].

Каковы же возможные механизмы? В процессе старения мозг теряет свою способность регулировать внутриклеточный кальций, что вызывает целый ряд клеточных нарушений и в конце концов приводит к апоптозу клеток [19, 20]. Изменения в кальциевом гомеостазе являются причиной старения головного мозга и развития болезни Альцгеймера [21, 22]. У лиц с дегенеративной деменцией бета-амилоид может стать причиной повышения концентрации интраневрального свободного кальция и вследствие этого может сенсibilизировать мозг к действию нейротоксинов, таких как провоспалительные вещества или прооксиданты [23]. Предположение о возможности влияния нитрендипина на центральную нервную систему также подтверждается тем, что он проходит гематоэнцефалический барьер и снижает распад нейромедиаторных моноаминов, нейротрансмиттеров, дефицит которых особенно выражен при дегенеративной деменции [19, 24, 25]. Нитрендипин хорошо накапливается в отделах головного мозга, наиболее подверженных изменениям при болезни Альцгеймера: кора, таламус и гиппокамп [26]. Значимую роль в реализации нейропротекторного эффекта АК, в частности нитрендипина, играет ингибирование транспорта кальция в нейроны головного мозга, что способствует восстановлению кальциевого гомеостаза, нарушение которого является одним из механизмов старения мозга и патогенеза болезни Альцгеймера (нейротоксичность синильных бляшек частично связана с повышением концентрации ионов кальция) [18].

В последний год в России появилась фиксированная комбинация Энанорм (нитрендипин 20 мг и эналаприл 10 мг), т.е. дозы составных компонентов препарата максимально близки к дозам, использованным в исследовании Syst-Eur (см. выше).

Было проведено три исследования IV фазы, в ходе которых исследовались эффективность и переносимость фиксированной комбинации Энанорм в условиях реальной клинической амбулаторной практики [27–29]. Данные ис-

следования проводились в Испании (n=6354), Германии (n=13 946) и Австрии (n=1262) – в целом, у 21 565 пациентов с АГ. Данные исследования продемонстрировали высокую антигипертензивную эффективность фиксированной комбинации Энапорм (САД снизилось в среднем от 26 до 29 мм рт. ст., а ДАД – на 14–15 мм рт. ст.) и очень хорошую переносимость (в частности, частота кашля составила менее 1%, а отеков – 4%); табл. 2, 3 [27–29].

Таким образом, помимо достижения стойкого целевого уровня АД на фоне применения комбинации нитрендипин ± эналаприл отмечается снижение риска развития деменции на 55%. Данный факт имеет важное значение в связи с увеличением продолжительности жизни населения по всему миру, а деменция (сосудистая и болезнь Альцгеймера) является одной из основных причин инвалидности. Назначение адекватной АГТ способствует профилактике деменции и, следовательно, снижает социальные и экономические потери общества.

Литература/References

- Захаров В.В., Локшина А.В. Когнитивные нарушения в общеклинической практике. М., 2009. / Zakharov V.V., Lokshina A.B. Kognitivnye narusheniya v obshcheklinicheskoy praktike. M., 2009. [in Russian]
- Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; 59: 1594–9.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. / Levin O.S. Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoy praktike. M.: MEDpress-inform, 2010. [in Russian]
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *System Hypertension*. 2010; 3: 5–26. [in Russian]
- Henderson AS. Dementia. World Health Organization, Geneva, 1994.
- Amaducci L, Andrea L. The epidemiology of the dementia in Europe. In: A.Culebras, J.Matias Cuiu, G.Roman (eds): New concepts in vascular dementia. Barcelona: Prous Science Publishers, 1993; p. 1927.
- Захаров В.В. Нарушение памяти в пожилом возрасте: современные возможности профилактики и терапии. Рус. мед. журн. 2012; 8: 422–6. / Zakharov V.V. Narushenie pamyati v pozhilom vozraste: sovremennyye vozmozhnosti profilaktiki i terapii. *Rus. med. zhurn.* 2012; 8: 422–6. [in Russian]
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-years longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141–5.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846–51.
- Sacciatore F, Abete P, Ferrara N et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. *J Hypertens* 2002; 15: 135–42.
- Elias PK, D'Agostino RB, Elias MF, Wolf PA. Blood pressure, hypertension, and age as risk factors for poor cognitive performance. *Exp Aging Res* 1995; 21: 393–417.
- Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 1308–15.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
- Borson S, Scanlan J, Brush M et al. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 1021–7.
- Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения. *Consilium Medicum*. 2011; 2: 82–90. / Zakharov V.V. Neiropsichologicheskie testy. Neobhodimost' i vozmozhnost' primeneniya. *Consilium Medicum*. 2011; 2: 82–90. [in Russian]
- Marpillat NL, Macquin-Mavier I, Tropeano A-I et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens* 2013; 31 (6): 1073–82.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment of older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
- Forette F, Seux M-L, Staessen JA et al. for the Syst-Eur Investigators. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2046–52.
- Parneti L, Senin U, Mecocci P. Cognitive enhancement therapy for Alzheimer's disease: the way forward. *Drugs* 1997; 53: 752–68.
- Mason RP, Leeds PR, Jacob PF et al. Inhibition of excessive neuronal apoptosis by the calcium antagonist amlodipine and antioxidants in cerebellar granule cells. *J Neurochem* 1999; 72: 1448–56.
- Zipfel GJ, Lee JM, Choi DW. Reducing calcium overload in the ischemic brain. *N Engl J Med* 1999; 341: 1543–4.
- Thibault O, Porter NM, Chen KC. Calcium Dysregulation in neuronal aging and Alzheimer's disease: history and new directions. *Cell Calcium* 1998; 25: 417–33.
- Poscale A, Etchoberrigaray R. Calcium alterations in Alzheimer's disease: pathophysiology, models and therapeutic opportunities. *Pharmacol Res* 1999; 39: 81–8.
- Hong YL. The relationship between calcium antagonist-induced hypotension and central monoaminergic system in spontaneously hypertensive rats. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1987; 11: 589–97.
- Murzenok PP, Huang BS, Leenen FHH. Sympathoinhibition by central and peripheral infusion of nifedipine in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35: 631–6.
- Gould RJ, Murphy KMM, Snyder SH. Autoradiographic localization of calcium channel antagonist receptors in rats brain with [³H] nitrendipine. *Brain Res* 1985; 330: 217–33.
- De la Sierra A, Roca-Cusachs A, Redón J et al. Effectiveness and tolerability of fixed-dose combination enalapril plus nitrendipine in hypertensive patients: results of the 3-month observational, post-marketing, multicentre, prospective CENIT study. *Clin Drug Invest* 2009.
- Eber B, Weber T, Artmann A et al. Fixkombination Enalapril/Nitrendipin in der täglichen Praxis – Effektivität und Verträglichkeit bei 1.262 österreichischen Hypertonikern. *Journal für Hypertonie* 2007; 11 (2): 22–5.
- Trenkwalder P. The Efficacy and Tolerability of an Antihypertensive Fixed Combination of Enalapril and Nitrendipine. *Perfusion* 2004; 7: 394–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова; проф. каф. клинической фармакологии и профболезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostromova.olga@mail.ru

Дудаев Виктор Алексеевич – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Галеева Нина Юрьевна – врач приемного отделения ГБУЗ ГКБ №70

Преимущества фиксированной комбинированной антигипертензивной терапии у больных с цереброваскулярной патологией: фокус на комбинации «бисопролол + амлодипин»

А.Г.Евдокимова[✉], Л.И.Маркова, В.В.Евдокимов, Г.В.Аркадьева

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В статье рассматриваются проблемы поражения головного мозга при артериальной гипертензии и развитии гипертонической энцефалопатии (ГЭ). Обсуждается эффективность использования комбинированной антигипертензивной терапии в фиксированных дозах – Конкор АМ у пациентов с цереброваскулярными расстройствами. Приводится опыт клинического применения препарата в комплексной терапии ГЭ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертоническая энцефалопатия, Конкор АМ.

[✉]Aevdokimova@rambler.ru

Для цитирования: Евдокимова А.Г., Маркова Л.И., Евдокимов В.В., Аркадьева Г.В. Преимущества фиксированной комбинированной антигипертензивной терапии у больных с цереброваскулярной патологией: фокус на комбинации «бисопролол + амлодипин».

Consilium Medicum. 2015; 1: 11–17.

The advantages of a fixed combination antihypertensive therapy in patients with cerebrovascular disease: focus on the combination of «bisoprolol and amlodipine»

A.G.Evdokimova[✉], L.I.Markova, V.V.Evdokimov, G.V.Arkad'eva

Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

The article deals with the problem of brain damage in hypertension and the development of hypertensive encephalopathy (HE). The efficiency of the use of combination antihypertensive therapy in fixed doses – Concor AM in patients with cerebrovascular disorders. Provides clinical experience with the drug in complex therapy HE.

Key words: hypertension, hypertensive encephalopathy, Concor AM.

[✉]Aevdokimova@rambler.ru

For citation: Evdokimova A.G., Markova L.I., Evdokimov V.V., Arkad'eva G.V. The advantages of a fixed combination antihypertensive therapy in patients with cerebrovascular disease: focus on the combination of «bisoprolol and amlodipine». Consilium Medicum. 2015; 1: 11–17.

Показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) головного мозга в Российской Федерации – одни из самых высоких в мире, чему способствуют неблагоприятные условия жизни и низкое качество медицинского обслуживания, которое по многим параметрам отстает от стандартов, принятых в большинстве развитых стран. Мозговые инсульты (МИ) занимают второе место в структуре смертности населения РФ, приводят к потере трудоспособности и тяжелым нарушениям функций головного мозга у 80% больных, переживших острую фазу. По статистике почти 1/2 россиян, перенесших МИ, умирают от связанных с ним патологических процессов в течение года [1]. Известно, что целый ряд ССЗ лежит в основе острых и хронических поражений головного мозга, однако ведущее место занимает артериальная гипертензия (АГ). Именно АГ является одной из важнейших причин развития хронических форм недостаточности кровообращения головного мозга, геморрагического и ишемического инсультов (первичного и повторного), когнитивных нарушений [2–4].

Выделяют следующие факторы риска развития инсульта, связанные с АГ:

1. Уровень артериального давления (АД).
2. Высокая активность ренина плазмы крови.
3. Наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).
4. Высокое АД в утренние часы.
5. Гипертонические кризы, приводящие к срывам механизмов мозговой ауторегуляции.

6. Высокая вариабельность АД (колебания АД от высоких до низких значений).

Известно, что церебральная гемодинамика находится под постоянным контролем системы мозговой ауторегуляции – сложной нейрогуморальной системы, которая снижает мозговой кровоток при избытке притока крови и увеличивает при дефиците. Система ауторегуляции контролирует приток крови к головному мозгу в пределах АД от 60 до 150 мм рт. ст. (комплекс для уровня среднего АД: диастолическое АД – ДАД + 1/3 пульсового давления). У больных АГ эти пределы смещены вверх вследствие повышения сосудистого сопротивления и нижняя граница систолического АД (САД) составляет 85 мм рт. ст., что создает предпосылки для плохой переносимости гипотензивных состояний.

Гипертоническая энцефалопатия

В структуре цереброваскулярных болезней одно из ведущих мест занимает гипертоническая энцефалопатия – ГЭ (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, рубрика I67.4).

ГЭ (хроническая форма) – медленно прогрессирующее диффузное и очаговое поражение вещества головного мозга, обусловленное хроническим нарушением мозгового кровообращения в мозге, связанным с длительно существующей неконтролируемой АГ [5–7], и является вариантом дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ).

Впервые понятие ГЭ описали нейрофизиолог И.В.Ганнушкина и невролог Н.В.Лебедева в 1985 г. Авторы отмети-

ли, что у больных АГ «имеется значительное несоответствие между данными клиники о перенесенных инсультах и наличием большого числа очагов в подкорковых узлах и белом веществе мозга (по данным КТ) и еще большим числом очагов, обнаруживаемых при вскрытии». Патологические процессы, развивающиеся при АГ в головном мозге, проявляются вследствие плазматического и геморрагического пропитывания, некрозе стенки сосудов с ее последующим истончением. Для ГЭ характерно раннее поражение белого вещества головного мозга с признаками деструкции миелина нервных волокон, наличием мелких полостей, расширением периваскулярного пространства [6, 7]. Эти изменения развиваются перивентрикулярно вокруг передних рогов боковых желудочков, распространяясь далее по боковым отделам желудочков симметрично в обоих полушариях мозга. Диффузные изменения могут сочетаться с очаговыми изменениями в белом веществе – лакунарным инфарктом.

Перивентрикулярная зона белого вещества рассматривается как зона терминального кровоснабжения, что определяет ее особую чувствительность как к повышению АД, так и к гипотонии. Часто эти изменения не формируют симптоматику, приводя к развитию ГЭ. Следует напомнить прописную истину, что коварство АГ заключается в том, что, протекая длительное время бессимптомно, с эпизодами церебральной симптоматики, в конце концов оказывает повреждающее действие на сосудистую систему и вещество головного мозга, приводя к формированию клинической картины ГЭ. Различают следующие факторы риска ГЭ:

1. Неконтролируемая АГ.
2. Гипертонические кризы (нарушение гематоэнцефалического барьера).
3. Высокая вариабельность АД.
4. Высокая ночная гипертензия.
5. Избыточное снижение АД, особенно в ночное время (включая ятрогенное).
6. Высокое пульсовое АД.

Присоединение атеросклеротических процессов к АГ приводит к ускорению течения ухудшения мозгового кровоснабжения и прогрессированию смешанной ДЭ. Существенным отличием ГЭ от атеросклеротической энцефалопатии считается преимущественное массивное поражение в основном мелких ветвей сосудов головного мозга диаметром 70–500 мкм, а не крупных внечерепных и внутричерепных сосудов, приводящих к развитию инсульта. Однако клинически разделить эти состояния бывает достаточно трудно и сомнительно.

Стадии и клинические синдромы ГЭ. Различают 3 стадии ГЭ.

I стадия – в клинике доминируют субъективные нарушения: слабость, утомляемость, эмоциональная лабильность, нарушение сна, снижение памяти, внимания, появление головных болей, отчетливых неврологических синдромов нет. Возможны анизорефлексия, дискоординация, симптомы орального автоматизма. Нарушение праксиса, гнозиса можно выявить при проведении специальных тестов.

II стадия – характеризуется усугублением жалоб, неврологическая симптоматика представлена в виде синдромов: вестибулярного, цефалгического, пирамидного, дискоординаторного, амиостатического, атактического, дискнетического. При этом обычно доминирует один из перечисленных неврологических синдромов. Отмечается снижение социальной и профессиональной адаптации.

III стадия – нарастание неврологической симптоматики, сочетание различных синдромов, появление псевдобульбарного синдрома, синдромы пароксизмальных нарушений (дроп-атаки, синкопальные состояния, эпилептиформные джексоновские припадки), выраженные когнитивные нарушения. Утрата работоспособности, нарушение социальной и бытовой адаптации.

На всех стадиях ГЭ (ДЭ) наблюдаются когнитивные расстройства.

Так, при I стадии ГЭ – легкие когнитивные расстройства, а именно:

- нарушение концентрации внимания;
- трудности сосредоточения и переключения с одной деятельности на другую;
- незначительное снижение оперативной памяти.

При II стадии – умеренные когнитивные расстройства:

- происходит дальнейшее усугубление когнитивных расстройств;
- снижается мыслительная продукция;
- ухудшается память;
- отмечается вязкость мышления;
- сужается круг интересов.

При III стадии – выраженные (тяжелые) когнитивные расстройства:

- формирование грубых когнитивных нарушений;
- снижение критики;
- наблюдается изменение личности;
- имеются немотивированные поступки, неадекватные реакции и изменения психики, вплоть до социальной дезадаптации и деменции;
- деменция.

Факторами риска развития когнитивных нарушений и деменции кроме ГЭ являются сахарный диабет, дислипидемия (ДЛП), курение и наследственная предрасположенность.

Таким образом, важнейшим клиническим проявлением ГЭ, начиная даже с начальных стадий болезни, являются нарушения когнитивных функций и деменция. Кроме когнитивных расстройств, у больных ДЭ (ГЭ) могут наблюдаться аффективные нарушения в виде астенических проявлений вплоть до развития респираторных панических атак, тревожно-депрессивные расстройства и протрагированные депрессивные реакции. Однако, как справедливо отмечают ряд авторов [2, 5], изменения, происходящие при ГЭ, представляют собой «церебрососудистый континуум», причем ГЭ I стадии соответствует II стадия поражения органов-мишеней при АГ, а II–III стадия ГЭ в силу развития лакунарных инфарктов, диффузного поражения белого вещества головного мозга и, как правило, наличия выраженной клинической симптоматики представляет собой ассоциированное клиническое состояние (АГ III стадии).

Изложенное выше подчеркивает значимость раннего выявления ГЭ не только неврологами, но и кардиологами и терапевтами. Для оценки когнитивных нарушений рекомендуется проводить нейропсихологическое тестирование, позволяющее выявить и оценить когнитивные расстройства. Для этого можно использовать тесты: MMSE (Mini-Mental Status Examination; M.Folstein и соавт., 1975) или тест «Мини-Ког», представляющий собой комбинацию теста на запоминание трех слов и рисование часов. Данная шкала удобна для скрининга когнитивных нарушений, так как она не занимает много времени и в то же время достаточно чувствительна. Однако шкала пригодна для диагностики умеренно выраженных когнитивных нарушений.

С учетом выявленных факторов риска и неврологических изменений у больных АГ необходимо определять специфические подходы к лечению таких больных.

Основные принципы лечения ГЭ:

1. Коррекция сосудистых факторов риска с нормализацией АГ.
2. Восстановление мозгового кровотока.
3. Улучшение церебрального метаболизма.

АГ является основным фактором риска развития когнитивных расстройств и деменции. Для профилактики и лечения этих осложнений необходимо снижать АД (особенно САД) до целевых уровней менее 140/90 мм рт. ст.

(оптимальное АД: 130–139/80–85 мм рт. ст.) [8]. Темпы снижения АД должны быть осторожными и адекватными. Для этого рекомендуется применение пролонгированных препаратов, которые не только контролируют АД, но и обладают органопротективными свойствами, оказывая профилактическое и лечебное влияние на когнитивные расстройства и деменцию.

Известно, что АГ является многофакторным заболеванием, к развитию которого приводят несколько патофизиологических механизмов. Поэтому для достижения целевого уровня АД часто приходится прибегать к использованию комбинированных антигипертензивных препаратов (АГП). При этом следует отметить, что не только международные клинические исследования, но и отечественные эпидемиологические данные подтверждают необходимость частого назначения комбинированной антигипертензивной терапии. Так, по данным исследования ПИФАГОР III, в котором изучалась практика назначения АГП, около 70% практикующих врачей используют комбинированную терапию [9]. При этом в эффективных комбинациях сочетаются препараты разных классов для получения аддитивного эффекта с совместимой фармакокинетикой, отсутствием межлекарственного взаимодействия и одновременной минимизацией побочных реакций. Для лечения АГ могут использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации как минимум двух лекарственных средств. *Однако предпочтение следует отдавать фиксированной комбинации АГП, и этому есть объяснение:*

- фиксированная комбинация всегда будет рациональной;
- является самой эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД;
- обеспечивает лучшие органопротективные эффекты и уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений;
- позволяет сократить количество принимаемых таблеток;
- повышает приверженность больных лечению [8].

В первую очередь комбинированную антигипертензивную терапию следует назначать больным с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (АД > 160/100 мм рт. ст., 3 и более факторов риска, поражение органов-мишеней, наличие ассоциированных клинических состояний). В рекомендациях по лечению АГ приводятся рациональные комбинации АГП, основанные на принципах доказательной медицины: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (или блокаторы рецепторов ангиотензина – БРА) + АК или диуретик, β-адреноблокатор – β-АБ (β-АБ или АК + диуретик, β-АБ + дигидропиридиновый АК).

Конкор АМ – фиксированный комбинированный препарат для лечения АГ. Это единственный европейский препарат, который сочетает высокоселективный β-АБ – бисопролол и пролонгированный дигидропиридиновый антагонист кальция (АК) – амлодипин и рекомендован для применения Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии (2010 г.) и Европейским обществом кардиологов (ESH/ESC, 2007).

Обоснование комбинированной терапии бисопрололом с амлодипином

В Российских рекомендациях по лечению АГ β-АБ и АК продолжают оставаться препаратами 1-го ряда для лечения АГ. За разработку первых β-АБ и их значимость при лечении ССЗ группа ученых во главе с шотландским фармакологом J.Black в 1988 г. была удостоена Нобелевской премии. Нобелевский комитет высоко оценил значение β-АБ для кардиологов, особо отметив, что «создание β-АБ является высочайшим прорывом в лечении ССЗ со времен открытия дигиталиса 200 лет назад». За истекшие 50 лет было создано несколько десятков β-АБ с уточненными показаниями, выявленными побочными эффектами и

противопоказаниями. В настоящее время достаточно четко определены показания к назначению β-АБ при патологии сердечно-сосудистой системы. Благодаря чрезвычайно выраженному антигипертензивному, антиишемическому и ангионгиальному действиям β-АБ рекомендуется применять в лечении больных:

- АГ, особенно на фоне тахикардии, в том числе у беременных;
- со стабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда (ИМ);
- для вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) после перенесенного ИМ и хирургической реваскуляризации миокарда;
- в качестве антиаритмического препарата (класс II) в лечении желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма, контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) при мерцательной тахикардии;
- с хронической сердечной недостаточностью;
- гипертрофической кардиомиопатией.

Кроме того, β-АБ нашли широкое применение при лечении глаукомы, пролапса митрального клапана, аневризмы аорты, гипертиреозе, синдроме удлиненного QT-интервала, циррозе печени в качестве базисной терапии для уменьшения портальной гипертензии и профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и геморроидальных узлов, при лечении мигрени, тревожных состояний, абстинентного синдрома и др. [10].

Предполагают следующие механизмы антигипертензивного действия β-АБ (по Appleton, Lange, East Norwalk, USA):

- снижение сердечного выброса;
- центральное действие на симпатoadреналовую систему;
- ингибирование выработки ренина;
- уменьшение венозного возврата и объема плазмы;
- уменьшение периферического сосудистого сопротивления;
- восстановление чувствительности барорецепторов;
- эффекты на пресинаптические β-адренорецепторы, уменьшение высвобождения норадреналина;
- предотвращение прессорного ответа на катехоламины при стрессе.

В настоящее время в РФ в клинической практике представляют интерес следующие β-АБ: бисопролол, метопролол сулцинат, карведилол, небиволол. Многочисленные клинические исследования показали, что кардиопротективные эффекты β-АБ зависят от наличия не только кардиоселективности, но и дополнительных свойств: липофильности, отсутствия внутренней симпатомиметической активности, метаболической нейтральности. Примером такого β-АБ является бисопролол.

В состав Конкора АМ входят препараты, которые достаточно широко применяются как в зарубежной, так и общественной врачебной практике лечения АГ: бисопролол и амлодипин.

Бисопролол – современный β-АБ с высокой селективностью в отношении β₁-адренорецепторов, контролирует уровень АД в течение 24 ч, нормализует вариабельность АД, улучшает эндотелиальную функцию, не оказывает отрицательного действия на углеводный и липидный обмен, не вызывает и не ухудшает бронхообструкцию. В последние годы эволюция взглядов показала, что закончились сомнения в отношении применения β-АБ как препаратов 1-го ряда в лечении больных АГ. Метаанализ 31 исследования с участием 190 тыс. больных АГ разного возраста продемонстрировал отсутствие различий по влиянию β-АБ, ИАПФ, АК на вероятность развития осложнений как у пожилых пациентов (старше 65 лет), так и у лиц молодого возраста [11].

Амлодипин является блокатором медленных кальциевых каналов из группы дигидропиридинов. АК применяются в кардиологии более 40 лет. Основной точкой при-

Таблица 1. Классификация АК

	I поколение	II поколение		III поколение
		II А	II В	
Дигидропиридины	Нифедипин Extended Release	Нифедипин GITS Фелодипин ER Никардипин ER	Фелодипин Нисольдипин Исрадипин Нимодипин	Амлодипин Лерканидипин
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	Галлопамин Анипамил Тиапамил	
Бензотиазипины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем	

Примечание. SR – Sustained Release (замедленное высвобождение), GITS – Gastrointestinal Therapeutic system (желудочно-кишечная терапевтическая система), ER – Extended Release (продленное высвобождение)

ложения данной группы на уровне клетки являются медленные кальциевые каналы, по которым ионы кальция переходят внутрь гладкомышечных клеток кровеносных сосудов и сердца. Кроме того, кальциевые каналы участвуют в генерации пейсмекерной активности клеток синусового узла и проведении импульса по атриовентрикулярному узлу. Блокада медленных кальциевых каналов L-типа приводит к вазодилатации коронарных артерий, периферических артерий и артериол, снижению общего периферического сосудистого сопротивления с последующим снижением АД. АК группы верапамила и дилтиазема обладают отрицательным инотропным действием на миокард. АК неоднородны по химической структуре и электрофизиологическим и фармакологическим свойствам и клиническому применению. Классификация АК представлена в табл. 1.

Установлено, что вазодилатирующий эффект, вызванный АК, дополнительно опосредуется через потенцирование высвобождения оксида азота из эндотелия сосудов. Этот феномен был обнаружен у большинства дигидропиридиновых АК, примером которых является амлодипин. Широкому применению амлодипина в клинической практике способствуют его высокая антигипертензивная эффективность, антиишемические и антиангинальные свойства, хорошая переносимость, установленная в крупных исследованиях (ALLHAT, 2002; ASCOT, 2005; ACCOMPLISH, 2008). Помимо снижения АД, нормализации АД в ранние утренние часы, амлодипин обладает положительными эффектами по замедлению атеросклероза в магистральных сосудах головы и коронарных артериях (PREVENT, 2003; CAMELOT, 2004).

Амлодипин, входящий в состав препарата Конкор АМ, является АК III поколения, с периодом полувыведения более 35 ч, имеет большую селективность в отношении коронарных и мозговых сосудов. Препарат практически лишен инотропного эффекта и влияния на функцию синусового узла, атриовентрикулярную проводимость, что определяет его преимущество перед другими АК (группы верапамила и дилтиазема).

Таким образом, механизмы действия компонентов комбинации различаются и являются взаимодополняющими в отношении снижения АД, поскольку они влияют на разные звенья патогенеза, позволяющие усилить антигипертензивную эффективность: вазоселективное действие амлодипина (уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления – ОПСС) и кардиопротективное действие бисопролола (уменьшение сердечного выброса, урежение ЧСС), что в свою очередь способствует снижению риска развития патологических состояний при АГ, таких как стенокардия, ИМ, ремоделирование миокарда, МИ [12].

В соответствии с Российскими рекомендациями по лечению АГ преимущественными показаниями к назначению Конкора АМ является сочетание АГ с ИБС, атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий, тахикар-

ритмиями, а также изолированная систолическая АГ, АГ у пожилых пациентов. Важно отметить, что ни в одном из проводимых клинических исследований не отмечено отрицательных влияний на углеводный и липидный обмены.

Крупномасштабные контролируемые международные исследования (MOSES, ASCOT, PROGRESS, LIVE и др.) доказали, что антигипертензивная терапия β-АБ, тиазидными диуретиками или их комбинацией, ИАПФ, АК II–III поколения, БРА снижает риск инсультов в среднем на 40%. Исследования свидетельствуют о важности самого факта снижения АД у больных АГ в профилактике инсультов и развитии когнитивных нарушений [2, 7, 10, 11]. Применение комбинированной фиксированной терапии Конкором АМ позволяет в большей степени достигнуть целевых значений АД, вызвать органопротективные эффекты.

Эффективность и безопасность Конкора АМ

Конкор АМ назначается по 1 таблетке 1 раз в день. Препарат выпускается в диапазоне широко используемых доз бисопролола и амлодипина при их сочетании: 5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг и 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг. Ряд проведенных клинических исследований демонстрирует положительные антигипертензивные эффекты при применении Конкора АМ. Так, эффективность фиксированной комбинации бисопролола 5 мг и амлодипина 5 мг изучалась у 749 больных АГ на протяжении 4 нед. Было получено значимое снижение среднего САД (САДср) со 171,7 до 134,3 мм рт. ст., а среднего ДАД (ДАДср) – с 103,9 до 83,4 мм рт. ст. Целевой уровень АД (140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 82,5% пациентов. Указанная фиксированная комбинация продемонстрировала хорошую переносимость. Наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) был отек стоп (8% случаев). В целом 90% больных оценили переносимость препарата как хорошую и отличную [12]. В другом исследовании применяли комбинацию бисопролола 2,5 мг и амлодипина 5 мг у 106 больных АГ. Через 8 нед наблюдения на фоне проводимой терапии было получено снижение САДср с 163,4 до 130,6 мм рт. ст., ДАДср – с 101,9 до 80,3 мм рт. ст. НЯ были легкими и не потребовали отмены препарата. Исследователи отметили общую переносимость препаратов как отличную и хорошую в 95% случаев [13].

Кроме того, результаты исследования А.И.Чесновой и соавт. (2014 г.) по применению препарата Конкор АМ в амбулаторном лечении больных АГ 1–3-й степени в сочетании с ИБС показали его достоверную антигипертензивную эффективность с достижением целевого уровня САД в 90%, ДАД – в 97% случаев через 4 нед лечения; отмечалось достоверное урежение сердечного ритма, а также уменьшилась длительность депрессии сегмента ST на 50,5% и число эпизодов ишемии на 54,8%. Были отмечены метаболическая нейтральность препарата и повышение приверженности больных терапии в 2,2 раза [14].

Конкор АМ соответствует всем критериям рациональной комбинации для лечения АГ: обладает взаимодополняющими механизмами действия компонентов, влиянием на различные патогенетические механизмы АГ, совместимой фармакокинетикой. Снижая уровень АД, компоненты Конкора АМ обладают дополнительными эффектами: бисопролол оказывает кардиопротективный эффект у больных с сочетанием АГ и ИБС; амлодипин снижает риск развития МИ, замедляет прогрессирование атеросклеротического процесса и ГЛЖ.

Длительная эффективная антигипертензивная терапия при применении Конкора АМ способна восстановить нарушенную ауторегуляцию мозговых сосудов на более ранних стадиях, в то время как на далеко зашедших стадиях АГ и ГЭ возможности резко снижены. У больных ГЭ II–III стадий, особенно пожилого возраста, рекомендуется достигать умеренного, но стабильного снижения АД на 15–20% от исходного уровня. По мере адаптации больного к достигаемому уровню АД возможно дальнейшее постепенное снижение давления, которое должно стремиться к целевому уровню. Первый период постепенного снижения АД у отдельных больных может достигать 6 мес. Лечение этих больных целесообразно проводить совместно с неврологом.

В лечении больных ГЭ уже с I стадии необходимо добавлять препараты, улучшающие мозговой кровоток и метаболизм нервной ткани, действующие на внутренние факторы и способные улучшить прогноз [15].

При хорошем контроле АД возможно назначение антиагрегантов с целью улучшения реологических свойств крови (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, дипиридабол). Исследования CAPRIE и ESPS-2 показали, что применение указанных препаратов уменьшает риск развития мозговых ишемий. Если у больных ГЭ имеется мерцательная аритмия (постоянная или пароксизмальная форма), рекомендуется назначение оральных антикоагулянтов: варфарин под контролем международного нормализованного отношения. С целью предупреждения прогрессирования атеросклеротических процессов необходимо назначение статинов (симвастатин, аторвастатин, розувастатин). При лечении основных симптомов при ГЭ (ДЭ) должно уделяться особое внимание назначению препаратов, которые улучшают метаболические процессы в ткани головного мозга, к числу которых относится Актовегин.

Таким образом, АГ является важнейшим фактором риска ГЭ, первичного и повторного инсультов, развития нарушений когнитивной функции. Оптимизация профилактики и лечения ГЭ заключается в адекватном комплексном лечении АГ (с применением Конкора АМ), нарушений липидного обмена, коагулогических и реологических свойств крови с обязательным включением нейропротективной терапии, что позволяет не только уменьшить неврологическую симптоматику, но и улучшить прогноз заболевания и качество жизни больных.

Клинический случай

Больная Р. 59 лет, диспетчер, обратилась с жалобами на головную боль в затылочной области, головокружение, шум в голове, сердцебиение, ухудшение памяти, повышенную раздражительность, плохой сон с частыми пробуждениями, стала быстро уставать, особенно к концу рабочего дня, допускает ошибки, и это мешает профессиональной деятельности.

Из анамнеза. Последние 8 лет отмечает периодическое повышение АД до 170/100 мм рт. ст., которое связывает с переутомлением и стрессами на работе. По совету участкового врача периодически принимала эгилек 50 мг/сут, эналаприл 10 мг/сут. Год назад перенесла транзиторную ишемическую атаку (ТИА) на фоне гипертонического криза. У матери больной в анамнезе гипертоническая болезнь,

перенесла ишемический инсульт в возрасте 63 лет. Из вредных привычек больная отмечает курение в течение 20 лет. Индекс пачко-лет составляет 17,8.

Объективно. Состояние удовлетворительное, телосложение правильное, масса тела 80 кг, рост 165 см, индекс массы тела (ИМТ) – 29,0 кг/м², окружность талии – 84 см. Перкуторно над всей поверхностью легких звук легочный, при аускультации дыхание везикулярное с жестким оттенком, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания – 16 в минуту. Область сердца не изменена. Границы сердца увеличены влево на 1 см. Тоны сердца приглушены, акцент 2-го тона над аортой, шумы отсутствуют. АД 160/100 мм рт. ст. (Д=С), ЧСС – 82 уд/мин.

Живот мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет. Пульсация на аа.dorsalis pedis сохранена. Очаговой симптоматики со стороны центральной нервной системы (ЦНС) нет. При исследовании когнитивных функций с помощью опросника MMSE было получено 24 балла, что соответствует легким предметным когнитивным нарушениям. При исследовании когнитивных функций по методике «Мини-Ког»: не смогла вспомнить одно слово из трех. Лабораторные исследования: клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови в норме. Липидный спектр (соответствует ДЛП IIa типа), агрегация тромбоцитов и индекс агрегации эритроцитов повышены, а индекс деформируемости эритроцитов снижен (табл. 2).

Инструментальные методы исследования

Электрокардиографический ритм синусовый, горизонтальное положение электрической оси сердца. Признаки ГЛЖ. Индекс Соколова–Лайона (сумма амплитуды S VI + RV5=38 мм (N<35 мм), амплитуда RV5>RV4.

Эхокардиография (ЭхоКГ): аорта уплотнена, правые отделы сердца в норме. Признаки ГЛЖ. Результаты исследования представлены в табл. 2.

Суточное мониторирование АД представлено в табл. 2. Заключение: у больной стойкая систолическая АГ с недостаточным снижением АД и повышенной вариабельностью АД в ночное время.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: умеренный лейкоареоз в области задних рогов боковых желудочков.

Ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы (МАГ): выявлено утолщение комплекса интима–медиа (1,15) с двух сторон, стеноз до 30% в левой внутренней сонной артерии в области ее бифуркации за счет атеросклеротической бляшки с неровными контурами.

Консультация невролога. ГЭ 2-й степени на фоне атеросклероза. Умеренные когнитивные нарушения. Цефалгический и вестибулярный синдромы.

Диагноз. Гипертоническая болезнь III стадии, АГ 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий [4], с преимущественным поражением головного мозга и сердца. Гипертоническая энцефалопатия 2-й степени с цефалгическим и вестибулярным синдромами (ТИА в анамнезе). Умеренные когнитивные нарушения. ГЛЖ. ДЛП IIa типа. Атеросклеротический стеноз внутренней сонной артерии 1-й степени. ИМТ. Хронический неструктурный бронхит курильщика вне обострения.

Цель лечения данной больной заключается в профилактике развития МИ и нормализации когнитивных функций. Больная нуждается в терапии, которая может контролировать АД, ЧСС и обладать органопротекцией, а именно: улучшить мозговой кровоток, вазопротекцию, замедлить процессы ремоделирования сердца.

Обоснование выбора терапии: 1) факторы риска (ДЛП, курение); 2) поражение органов-мишеней: ГЛЖ, признаки атеросклероза МАГ; 3) наличие ассоциированного заболевания: ГЭ 2-й степени с когнитивными нарушениями.

Таблица 2. Динамика основных показателей на фоне терапии у больной Р.		
Показатель	Исходно	Через 6 мес терапии
<i>Суточное мониторирование АД</i>		
Среднесуточное АД, мм рт. ст.	157/94	125/76
Среднедневное АД, мм рт. ст.	165/98	135/80
Средненочное АД, мм рт. ст.	145/90	115/65
Временной гипертонический индекс САД/ДАД, %	100/95	25/22
Вариабельность САД/ДАД, мм рт. ст.	18/15	11/9
<i>ЭхоКГ</i>		
Левое предсердие, см	3,8	3,6
КДР, см	5,6	5,3
КСР, см	4,3	4,2
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,3	1,1
Толщина МЖП, см	1,4	1,2
ИММЛЖ, г/м ²	119,2	105,1
Е/А	0,85	1,05
ОПСС, дин × с × см ⁵	1740	1325
ФВ, %	60	62
Диастолическая дисфункция	1-го типа	Отсутствует
<i>Липидный профиль</i>		
Общий ХС, ммоль/л	6,5	4,8
ЛПНП, ммоль/л	3,6	2,5
Триглицериды, ммоль/л	1,9	1,7
ЛПВП, ммоль/л	0,9	1,1
ИА	4,7	3,4
<i>Агрегация тромбоцитов и реология крови</i>		
Агрегация тромбоцитов:		
Спонтанная, %	23,2	13,5
Индукцированная аденозиндифосфатом, %	47,4	39
Вязкость крови при скорости сдвига:		
200 об./с (сП)	5,4	4,9
100 об./с (сП)	5,8	4,8
20 об./с (сП)	8,3	6,2
Вязкость плазмы, сП	1,9	1,3
ИАЭ	1,47	1,2
ИДЭ	1,0	1,3
<i>Спирометрия</i>		
ОФВ ₁ , % от должной величины	85	88
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % от должной величины	79	84
Показатели функции внешнего дыхания в норме		
Примечание. КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, МЖП – межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ – фракция выброса, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ИА – индекс атерогенности, ИАЭ – индекс агрегации эритроцитов, ИДЭ – индекс деформируемости эритроцитов, ОФВ – объем форсированного выдоха, ОФВ ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.		

С учетом выявленных изменений (неконтролируемая АГ, ДЛП, нарушение тромбоцитарного звена гемостаза, наличие умеренных когнитивных нарушений) больной были даны рекомендации по здоровому образу жизни: не курить, ограничить соль до 5 г в сутки, гипохолестериновая диета, активная физическая нагрузка: непрерывная ходьба по 40 мин 4 раза в неделю. Назначена терапия: Конкор АМ – 5/10 мг/сут, ацетилсалициловая кислота – 75 мг после ужина, симвастатин – 10 мг/сут, Актвегин – внутрь 400 мг 3 раза в сутки в течение 2 нед, затем 200 мг 3 раза в сутки в течение 3,5 мес.

Результат. Через 6 мес наблюдения на фоне проводимой терапии больная отметила значительное улучшение самочувствия и состояния: исчезли головные боли, головокружения, сердцебиение и слабость. Значительно улучшилась память, работоспособность, нормализовался сон.

Нормализовался профиль и достигнуты целевые значения АД – 135/80 мм рт. ст., ЧСС – 64 уд/мин. Нормализовались показатели липидного обмена, агрегация

тромбоцитов, индекс агрегации эритроцитов и их деформируемость, что способствует улучшению микроциркуляторных нарушений. Отмечена положительная динамика ЭхоКГ-показателей. Результаты исследований на фоне проводимой терапии представлены в табл. 2. Больной рекомендовано продолжить прием препаратов: Конкор АМ по 5/10 мг/сут, кардиомагнил – 75 мг после ужина, симвастатин 10 мг вечером, повторять курсы Актвегина 2–3 раза в год, с последующим контролем изученных параметров через год.

Комментарии. Представлена пациентка среднего возраста (по критериям Всемирной организации здравоохранения: средний возраст до 65 лет), у которой ведущие жалобы на головные боли, головокружение, слабость, сердцебиения, которые связывает с повышением АД, что мешает ей в профессиональной деятельности, страдает память. Известно, что основными факторами риска ГЭ, непосредственно связанными с тяжестью и течением АГ, являются плохо контролируемая АГ, гипертонические кризы, высо-

кая вариабельность АД, нарушенный суточный ритм АД с высокой АГ в ночные и ранние утренние часы. Указанные изменения имеются у больной. Выбор гипотензивной терапии у конкретного больного зависит не только от тяжести течения АГ, но и от его возраста, признаков поражения органов-мишеней, наличия симпатикотонии, которую лучше всего контролируют β -АБ. Конкор АМ (бисопролол 5 мг + амлодипин 10 мг), являясь комбинированным АПП в фиксированных дозах, позволяет нормализовать ЧСС, достичь целевых значений АД, улучшить суточный профиль АД, проявить положительные эффекты на показатели внутрисердечной гемодинамики, функцию ЦНС и качество жизни.

В случае, когда у больного имеется ГЭ, к лечению обязательно надо добавлять препараты, улучшающие мозговой кровоток, метаболизм нервной ткани и способные повлиять на прогрессирование энцефалопатии. Положительную роль сыграло назначение симвастатина 10 мг и ацетилсалициловой кислоты 75 мг, что привело к улучшению липидного обмена и тромбоцитарного звена гемостаза, уменьшению агрегации и деформируемости эритроцитов.

Известно, что когнитивные нарушения могут отмечаться даже при нетяжелом поражении головного мозга. Причиной ТИА вероятнее всего была неконтролируемая АГ, а выявленные изменения на МРТ (лейкоареоз) указывают на хроническую ГЭ. Степень когнитивных нарушений можно рассматривать как умеренную, так как сформировался клинически очерченный синдром, который ухудшает качество жизни, мешает выполнению профессиональной деятельности. Когнитивные нарушения сочетаются с элементами эмоциональной лабильности, раздражительностью, что характерно для сосудистых поражений головного мозга. В то же время больная критична к себе, сохраняет независимость и самостоятельность. Назначение Актовегина, имеющего комбинированный эффект на состояние эндотелия и стенки сосудов головного мозга, мозговой кровотока и метаболизм нервной ткани, способствует замедлению развития патологии сосудов и вещества головного мозга, особенно на фоне адекватной антигипертензивной терапии Конкором АМ.

Описанный клинический случай демонстрирует, что своевременно назначенная адекватная терапия контроля АД с коррекцией факторов риска, включением нейрометаболической терапии может оказать положительное воздействие на течение ГЭ и улучшить качество жизни.

Литература/References

1. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М.: ПАГРИ, 2002. / Skvortsova V.I., Chazova I.E., Stakhovskaia L.V. Vtorichnaia profilaktika insulta. M.: PAGRI, 2002. [in Russian]
2. Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия. Справ. поликлин. врача. 2004; 3: 3–7. / Oshchepkova E.V. Gipertonicheskaia entsefalopatiia. Sprav. poliklin. vracha. 2004; 3: 3–7. [in Russian]

3. Стуров Н.В., Маньякин И.С., Басова Е.А. Сосудистая энцефалопатия при артериальной гипертензии как сочетание когнитивных нарушений и органического поражения головного мозга. Трудный пациент. 2011; 9 (1): 26–9. / Sturov N.V., Maniakin I.S., Basova E.A. Sosudistaia entsefalopatiia pri arterial'noi gipertenzii kak sochetanie kognitivnykh narushenii i organicheskogo porazheniia golovnogo mozga. Trudnyi patsient. 2011; 9 (1): 26–9. [in Russian]
4. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол. журн. 2006; 11 (1): 4–12. / Iakhno N.N. Kognitivnye rasstroistva v neurologicheskoi klinike. Nevrol. zhurn. 2006; 11 (1): 4–12. [in Russian]
5. Румянцева С.А. Комплексная терапия гипертонической и смешанной энцефалопатии. Фармакотерапия. 2010; 1: 81–6. / Rumiantseva S.A. Kompleksnaia terapiia gipertonicheskoi i smeshannoi entsefalopatii. Farmakoterapiia. 2010; 1: 81–6. [in Russian]
6. Coca A. Cerebral involvement in hypertensive cardiovascular disease. Eur Heart J 2003; 5: 19–25. / Coca A. Cerebral involvement in hypertensive cardiovascular disease. Eur Heart J 2003; 5: 19–25. [in Russian]
7. Кабалова Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. М., 2007. / Kabalova Zh.D., Kotovskaia Iu.V. Arterial'naia gipertoniia: kliuchi k diagnostike i lecheniiu. M., 2007. [in Russian]
8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. 2013. / Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu arterial'noi gipertenzii. 2013. [in Russian]
9. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и др. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека. 2009; 12: 114–9. / Leonova M.V., Belousov D.Iu., Shteinberg L.L. i dr. Analiz vrachebnoi praktiki provedeniia antigipertenzivnoi terapii v Rossii (po dannym issledovaniia PIFAGOR III). Farmateka. 2009; 12: 114–9. [in Russian]
10. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Маркова Л.И. Эффективность β -адреноблокаторов в контроле артериальной гипертензии у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Трудный пациент. 2014; 3 (12): 8–14. / Evdokimova A.G., Evdokimov V.V., Markova L.I. Effektivnost' β -adrenoblokatorov v kontrole arterial'noi gipertenzii u bol'nykh s terebrovaskuliarnymi zabolovaniiami. Trudnyi patsient. 2014; 3 (12): 8–14. [in Russian]
11. Стрюк Р.И. Клиническое обоснование применения фиксированной комбинации бисопролола с амлодипином при АГ. Consilium Medicum. 2013; 1: 23–5. / Striuk R.I. Klinicheskoe obosnovanie primeneniia fiksirovannoi kombinatsii bisoprolola s amlodipinom pri AG. Consilium Medicum. 2013; 1: 23–5. [in Russian]
12. Rana R, Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. Indian Pract. 2008; 61: 225–34.
13. Mehta S, Shah A et al. Efficacy and tolerability of a fixed dose combination of amlodipine and bisoprolol in essential hypertension. Indian Pract 2005; 58: 751–9.
14. Строчкин И.А., Афонина Ж.А., Строчкин К.И. и др. Актовегин в лечении заболеваний нервной системы. РМЖ. 2008; 12 (16): 1–5. / Strokov I.A., Afonina Zh.A., Strokov K.I. i dr. Aktovegin v lechenii zabolovaniia nervnoi sistemy. RMZh. 2008; 12 (16): 1–5. [in Russian]
15. Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Коломацкая О.Е. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в амбулаторном лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2014; 9: 7–23. / Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Kolomatskaia O.E. Otsenka effektivnosti fiksirovannoi kombinatsii bisoprolola i amlodipina v ambulatornom lechenii bol'nykh arterial'noi gipertenzii i ishemicheskoi bolezniu serdtsa. Kardiologiya. 2014; 9: 7–23. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Евдокимова Анна Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: Aevdokimova@rambler.ru

Маркова Людмила Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Евдокимов Владимир Вячеславович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Аркадьева Галина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Эффективность и безопасность фозиноприла в клинической практике

Р.И.Стрюк

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Заболевания сердечно-сосудистой системы, среди которых ведущее место занимает артериальная гипертония (АГ), вносят самый существенный вклад в статистику фатальных и инвалидизирующих осложнений в индустриально развитых странах, в том числе и России. Для терапии АГ, согласно отечественным и европейским рекомендациям, применяют 5 основных групп препаратов, среди которых значительная роль отводится блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Среди ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента заслуженное место по клинической эффективности, органопротективным свойствам и профилю безопасности принадлежит фозиноприлу – липофильному препарату с двойным путем элиминации. Эти свойства фозиноприла имеют достаточную доказательную базу, и, несмотря на большой выбор препаратов этой группы, фозиноприл занимает свою нишу при лечении пациентов с АГ, в том числе с сопутствующей хронической болезнью почек, хронической сердечной недостаточностью, а также имеет дальнейшие перспективы.

Ключевые слова: артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фозиноприл, органопротективный эффект.

✉ rstryuk@list.ru

Для цитирования: Стрюк Р.И. Эффективность и безопасность фозиноприла в клинической практике. Consilium Medicum. 2015; 1: 18–21.

Efficacy and safety in clinical practice fosinopril

R.I.Stryuk

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Diseases of the cardiovascular system, including the leading place is occupied arterial hypertension (AH), making the most significant contribution to the statistics of fatal and disabling complications in the industrialized world, including in Russia. For the treatment of hypertension, according to domestic and European recommendations, 5 main groups of drugs, are applied including a significant role for blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system. Among the angiotensin converting enzyme inhibitors deserved place on clinical effectiveness, organo properties and safety profile belongs fosinopril – lipophilic drug with a dual route of elimination. These properties fosinopril have sufficient evidentiary basis, and despite the large variety of drugs in this group, fosinopril has its own niche in the treatment of hypertensive patients, including those with concomitant chronic kidney disease, chronic heart failure, and has future prospects.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, angiotensin converting enzyme inhibitors, fosinopril, organoprotective effect.

✉ rstryuk@list.ru

For citation: Stryuk R.I. Efficacy and safety in clinical practice fosinopril. Consilium Medicum. 2015; 1: 18–21.

По данным Федеральной службы государственной статистики, болезни системы кровообращения как причина инвалидизации населения в Российской Федерации снизились с 85,8 случая на 10 тыс. человек населения в 2005 г. до 22,7 случая – в 2014 г. Такой положительной динамике способствуют наряду с другими факторами своевременная диагностика и успешное лечение артериальной гипертонии (АГ) – одного из ведущих модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Вместе с тем по прогнозам исследователей к 2030 г. распространенность АГ увеличится примерно на 10% [1]. Прогноз жизни больных АГ определяется не только уровнем повышения артериального давления (АД), но и вовлеченностью в патологический процесс органов-мишеней – сердца, головного мозга, сосудов, почек, которые встраиваются составной частью в сердечно-сосудистый континуум, и пролонгирование времени до наступления фатального осложнения этого континуума – терминального поражения сердца – одна из весомых задач терапевтического воздействия. С этих позиций стратегия терапии АГ, как указано в отечественных и европейских рекомендательных документах, определяется максимальным снижением риска развития ССО и смерти от них [2, 3]. Для реализации этой цели требуются не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение и др.), замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и др.).

Говоря о подходах к терапии АГ, следует подчеркнуть стратегию «взвешенного консерватизма», отмеченную в

последних Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [3]. Эксперты вновь рекомендуют использовать в качестве базисных антигипертензивных лекарственных средств те же 5 основных классов препаратов, которые рассматривались и ранее, в том числе в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов, β-адреноблокаторы (β-АБ) и диуретики. Выбор антигипертензивного препарата должен исходить из текущей клинической ситуации и патогенетической его обоснованности. Вместе с тем следует отметить, что, с одной стороны, весомая доказательная база в последнее время способствовала расширению спектра применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с учетом их протективного влияния на состояние органов-мишеней, с другой – совместное использование двух препаратов из этой группы – ИАПФ и БРА не рекомендуется.

Применение ИАПФ

В консенсусе Европейского общества кардиологов по применению ИАПФ еще 10 лет назад было отмечено, что, поскольку механизм действия для всех ИАПФ одинаков, их эффекты можно рассматривать в целом как класс-эффекты. Тем не менее имеются важные различия в способности препаратов влиять на тканевую РААС, в том числе за счет особенностей фармакокинетических свойств отдельных препаратов, что может определять различия в тканевой концентрации ИАПФ и их клинические эффекты [4].

В зависимости от химической структуры активной части молекулы, связывающейся с АПФ, ИАПФ разделяют на 3 группы:

- ИАПФ, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл);
- ИАПФ, содержащие карбоксильную группу или карбоксилкилдипептиды (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, цилазаприл, беназеприл, квинаприл, трандолаприл, спираприл);
- ИАПФ, содержащие фосфорильную группу (фозиноприл).

Вместе с тем практического значения эта классификация не имеет, поскольку установлено, что наибольшую роль в клинической эффективности играет не химическая структура молекулы, а физико-химические и клинико-фармакологические свойства конкретного препарата. В связи с этим большее значение придают *липофильности* или *гидрофильности* лекарственных средств, так как системная биодоступность липофильных ИАПФ, как правило, выше, чем гидрофильных, и степень липофильности препарата прямо коррелирует с силой ингибирования тканевой РААС, что должно обеспечивать преимущества в длительном контроле АД и защите органов-мишеней.

Высокой степенью липофильности обладают фозиноприл, зофеноприл и квинаприл, меньшей – рамиприл и некоторые другие ИАПФ. Липофильность препарата облегчает проникновение его через клеточные мембраны во многие органы (сердце, почки, сосуды, легкие, надпочечники) и позволяет эффективно подавлять активность не только циркулирующей, но и тканевой РААС. Давно установлено, что активация РААС системного кровотока приводит к краткосрочным эффектам, в то время как локальные (тканевые) РААС в разных органах и тканях (сердце, почки, мозг, кровеносные сосуды) обуславливают долговременные эффекты ангиотензина II, которые проявляются структурно-функциональными изменениями в органах-мишенях и приводят к развитию таких патологических процессов, как гипертрофия миокарда, миофиброз, атеросклеротическое поражение сосудов мозга, поражение почек и др. [5].

На эффективность терапии оказывают значительное влияние такие параметры фармакокинетики ИАПФ, как *биодоступность* и *биотрансформация*, непосредственно связанные с тем, является ли препарат активным веществом или пролекарством, которое превращается в организме в активные метаболиты, а также значительную роль играют пути элиминации и продолжительность торможения активности АПФ. Исходя из этого, ИАПФ соответственно их фармакокинетическим свойствам подразделяют на 2 группы:

- активные вещества (каптоприл, лизиноприл);
- пролекарства – предшественники ИАПФ (фозиноприл, все карбоксилкилдипептиды за исключением лизиноприла).

Пролекарства, в частности, **фозиноприл**, действие которого проявляется после биотрансформации в печени с образованием активного метаболита – фозиноприлата, – циркулирует в связанном с белками плазмы крови (на 95–98%) состоянии с периодом полувыведения около 12 ч. Фозиноприл трансформируется в активный метаболит не только в печени, но и в слизистой желудочно-кишечного тракта. Благодаря значительному участию внепеченочных путей в метаболической трансформации фармакокинетика фозиноприла в меньшей степени зависит от состояния печени, что проявляется в клинической картине стабильностью эффектов уже при приеме первой дозы препарата вне зависимости от возраста больного и сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Важным показателем клинической эффективности и безопасности препаратов является *путь элиминации*, которым для всех известных активных ИАПФ и активных метаболитов большинства неактивных препаратов служит почечная экскреция. Выведение лекарственных препара-

тов почками из организма зависит от интенсивности процессов гломерулярной фильтрации, которые оценивают по величине клиренса креатинина. Почечный кровоток под влиянием ИАПФ либо не изменяется, либо слегка усиливается, в то время как величина клубочковой фильтрации может снижаться, что имеет важное клиническое значение у пациентов с почечной недостаточностью. Фозиноприл имеет два пути элиминации – почки и печень, при этом участие обоих путей приблизительно одинаково, и они взаимокompенсируют друг друга. Эти свойства фозиноприла с успехом используют при лечении пациентов пожилого возраста, у которых возможно снижение функционального состояния почек и печени [6].

Высокая эффективность фозиноприла (препарата Моноприл) при АГ подтверждена в международных и российских исследованиях. По данным исследования **FOPS** (Fosinopril in Old Patients Study), он эффективно снижает АД у 80% больных. Проведенный метаанализ показал, что антигипертензивная активность фозиноприла прогрессивно увеличивается на протяжении первых нескольких недель лечения вплоть до достижения целевых уровней АД без проявления элементов компенсаторных нарушений сердечного ритма, а отмена препарата не вызывает быстрого подъема АД. Эффективность фозиноприла, как правило, не зависит от возраста, пола и массы тела [7, 8].

Результаты метаанализа двух российских исследований – ФЛАГ и ФАГОТ показали не только хорошую клиническую эффективность, но и фармакоэкономическую эффективность Моноприла. Так, в открытом проспективном многоцентровом клиническом исследовании **ФЛАГ** (Фозиноприл при лечении АГ), в котором принимали участие 2829 пациентов с гипертонической болезнью I–III стадии из 17 городов РФ, в результате 3-месячной монотерапии фозиноприлом в дозе 10–20 мг/сут или в сочетании его с гидрохлоротиазидом (12,5–25 мг/сут) было достигнуто целевое снижение АД (менее 140/90 мм рт. ст.) у 62,1% больных. При этом фозиноприл характеризовался хорошей переносимостью, побочные реакции были отмечены у 8,3% пациентов, и они не были дозозависимыми – практически с одинаковой частотой встречались у больных, принимавших как 10 мг, так и 20 мг препарата в сутки [9].

В открытом многоцентровом сравнительном клиническом исследовании **ФАГОТ** (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертонией Осложненного Течения), проведенном в 25 городах РФ, участвовал 3681 больной. Из больных основную группу наблюдения составили 1777 пациентов, получавших фозиноприл (Моноприл) в дозе 10–20 мг/сут с присоединением при необходимости гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг (802 больных). В группу сравнения вошли 819 пациентов, из которых 81% получали β-АБ, 56% – диуретики и 33% – антагонисты кальция. Согласно полученным данным, фозиноприл в качестве монотерапии был эффективен более чем у 50% больных, целевое АД в основной группе было достигнуто у 67,8% пациентов. При этом было отмечено, что эффективность лечения АГ под влиянием фозиноприла не отличалась у больных разного возраста и превосходила терапию β-АБ и диуретиками. Кроме того, в ходе этой программы было доказано, что фозиноприл обладает лучшими ценовыми характеристиками (с точки зрения стоимости достижения целевого уровня АД) по сравнению с другими режимами антигипертензивной терапии [10].

Немного позже были опубликованы результаты отечественного исследования **ФАСОН** (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью), включившего около 2 тыс. пациентов (средний возраст 62 года) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III функционального класса из 25 городов РФ, длитель-

ность наблюдения составила 3 мес. Динамика клинического состояния больных по шкале ШОКС (Шкала оценки клинического состояния при ХСН) сопровождалась уменьшением с 6,8 до 3,2 балла (на 3,2 балла; $p < 0,001$), динамика 6-минутного теста ходьбы в виде прироста дистанции на 80,2 м, повышение, фракция выброса возросли на 4,9%. Общие затраты на терапию лиц с ХСН фозиноприлом уменьшились на 54% за счет снижения частоты декомпенсации и госпитализаций [11].

Особый интерес представляет исследование **PREVEND IT** (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial), в котором было доказано, что благодаря нефропротективным свойствам фозиноприл может использоваться в качестве средства первичной профилактики у больных АГ с микроальбуминурией (МАУ). Кроме того, он предотвращал риск ССО, и его применение в течение 4 лет у пациентов с МАУ > 50 мг/24 ч приводило к достоверному снижению риска мозгового инсульта и комбинированной точки, включавшей сумму смертей и госпитализаций в связи с ухудшением состояния [12]. Этот факт имеет большое значение, поскольку существуют безусловные доказательства, что даже низкие уровни экскреции МАУ указывают на повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и/или кардиоваскулярной смерти (по данным исследования Copenhagen City Heart-3) [13]. Особенно высок риск поражения почек при плохом контроле АД, о чем свидетельствуют результаты недавно завершившегося международного исследования **i-SEARCH** (2007 г.), в котором приняли участие около 22 тыс. больных из 1750 центров. По результатам этого исследования МАУ была выявлена у 53–71% пациентов с АГ, самые высокие уровни экскреции белка с мочой регистрировались при неконтролируемой АГ [14].

Как было показано, фозиноприл оказывает положительное действие на ремоделирование сердца, почечную гемодинамику и дисфункцию эндотелия [15, 16]. Кроме того, появились сообщения об успешном применении ИАПФ, в частности, фозиноприла, в качестве модели для доклинического смягчения радиационной травмы многих органов, что, несомненно, даст возможность расширения спектра применения препаратов этой группы [17, 18].

Как известно, основными побочными эффектами, ограничивающими назначение ИАПФ и снижающими приверженность пациентов лечению, являются кашель и гипотония первой дозы, особенно у лиц, перенесших острый инфаркт миокарда и имеющих симптомы ХСН. Кашель у лиц, получающих ИАПФ, обусловлен блокадой разрушения брадикинина и некоторых других нейромедиаторов в слизистой оболочке бронхов. Его появление, непосредственно связанное с приемом ИАПФ, обычно служит показанием к замене ИАПФ препаратом из группы БРА. Реальной альтернативой в данном случае может служить перевод пациента на фозиноприл, поскольку отмечено, что сухой кашель, вызываемый другими ИАПФ, ослабевает или даже полностью исчезает при терапии фозиноприлом. Кроме того, такие общие побочные реакции в виде головной боли, тошноты, рвоты, кишечной диспепсии, гиперферментемии при приеме фозиноприла встречались крайне редко.

Таким образом, ИАПФ, в частности, Моноприл, присутствующий на российском фармацевтическом рынке уже много лет, не потерял своей «ниши» при лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Действие его многогранно и определяется не только влиянием на АД, симптомы систолической и диастолической дисфункции левого желудочка как причины ХСН, но и нормализацией функционирования РААС, органопротективным эффектом; фозиноприл имеет благоприятный метаболический профиль и крайне низкую частоту побочных эффектов.

Литература/References

- Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123 (8): 933–44.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 3–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A. et al. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. (4th revision). *System Hypertension*. 2010; 3: 3–26. [in Russian]
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
- The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1454–70.
- Cecconi C, Francolini G, Bastianon D et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21 (6): 423–9.
- Стрюк Р.И., Петрова Т.В., Орлова Т.А., Нагорнев С.Н. Клиническая эффективность фозиноприла у больных гипертензивной болезнью в сочетании с метаболическими нарушениями. *Кардиология*. 1999; 7: 13–6. / Striuk R.I., Petrova T.V., Orlova T.A., Nagornev S.N. Klinicheskaia effektivnost' fozinopriila u bol'nykh gipertenzivnoi bolezni'u v sochetanii s metabolicheskimi narusheniami. *Kardiologiya*. 1999; 7: 13–6. [in Russian]
- Rosolova H, Cech J, Sefma F. Effectiveness and tolerance of fosinopril in the treatment of arterial hypertension of mild and medium severity. *Vnitř Lek* 2001; 47: 834–9.
- Yu CM, Wing-Hon Lai K, Li PS et al. Normalization of renal aquaporin-2 water channel expression by fosinopril, valsartan, and combination therapy in congestive heart failure: a new mechanism of action. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36: 445–53.
- Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (FLAG): Российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. *Рус. мед. журн.* 2001; 10: 396–401. / Karpov Yu.A. Fozinopril pri lechenii arterial'noi gipertonii (FLAG): Rossiiskaia programma otsenki prakticheskoi dostizhimosti tselevykh urovnei arterial'nogo davleniia. *Rus. med. zhurn.* 2001; 10: 396–401. [in Russian]
- Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных с артериальной гипертензией осложненного течения). *Consillium Medicum*. 2002; 11: 596–8. / Chazova I.E. Pervye rezultaty issledovaniia FAGOT (Farmakoeconomicheskaiia otsenka ispol'zovaniia ingibitorov APF v ambulatornom lechenii bol'nykh s arterial'noi gipertoniei oslozhnennogo techeniia). *Consillium Medicum*. 2002; 11: 596–8. [in Russian]
- Мареев В.Ю. Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (ФАСОН). *Сердечная недостаточность*. 2002; 3 (1): 38–9. / Mareev V.Iu. Farmakoeconomicheskaiia otsenka ispol'zovaniia iAPF v ambulatornom lechenii bol'nykh s serdechnoi nedostatochnost'iu (FASON). *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2002; 3 (1): 38–9. [in Russian]
- Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL et al. Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110 (18): 2809–16.
- Electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study. *Circulation (LIFE)* 2009; 119: 1883–91.
- Böhm M, Thoenes M, Danchin N et al. Overview of the i-SEARCH Global Study: Cardiovascular Risk Factors and Microalbuminuria in Hypertensive Individuals. See comment in *PubMed Commons below*. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2008; 15 (4): 217–24.
- Хохлов А.Л., Шуникова М.И., Соснин А.Ю. и др. Гемодинамические показатели у больных артериальной гипертензией на фоне терапии амлодипином, фозиноприлом и метопрололом. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 4 (3): 33–8. / Khokhlov A.L., Shunikova M.I., Sosnin A.Iu. i dr. Gemodinamicheskie pokazateli u bol'nykh arterial'noi gipertoniei na fone terapii amlodipinom, fozinoprilom i metoprololom. *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2007; 4 (3): 33–8. [in Russian]
- Брыткова Я.В., Гомова И.С., Татарина О.В., Стрюк Р.И. Нейропротективный эффект антигипертензивной терапии у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе. *Проблемы женского здоровья*. 2014; 2 (9): 23–5. / Brytkova Ia.V., Gomova I.S., Tatarinova O.V., Striuk R.I. Nefroprotektivnyi effekt antigipertenzivnoi terapii u zhenshchin s arterial'noi gipertoniei v perimenopauze. *Problemy zhenskogo zdorov'ia*. 2014; 2 (9): 23–5. [in Russian]
- Choudary J, Kini SG, Ranganath Pai et al. Docking studies and biological activity of fosinopril analogs. *Int J Med Chem* 2014; 2014: 721–834.
- Medhora M, Gao F, Wu Q et al. Model development and use of ACE inhibitors for pre-clinical mitigation of radiation-induced injury to multiple organs. *Radiat Res* 2014; 182 (5): 545–55.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Стрюк Раиса Ивановна – д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, зав. каф. внутренних болезней стоматологического факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: rstryuk@list.ru

Ацетилсалициловая кислота у больных артериальной гипертонией высокого риска

Н.М.Воробьева[✉]ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России.
121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

В обзорной статье обсуждается целесообразность применения ацетилсалициловой кислоты у больных артериальной гипертонией высокого риска с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Подробно рассмотрены результаты исследования NOT, выполненного у больных артериальной гипертонией и показавшего преимущества низких доз ацетилсалициловой кислоты в сравнении с плацебо в отношении первичной профилактики инфаркта миокарда и снижения частоты комбинированной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть).

Ключевые слова: артериальная гипертония, ацетилсалициловая кислота, первичная профилактика, инфаркт миокарда, высокий риск, шкала риска SCORE.

[✉]natalyavorobjeva@mail.ru

Для цитирования: Воробьева Н.М. Ацетилсалициловая кислота у больных артериальной гипертонией высокого риска. Consilium Medicum. 2015; 1: 22–26.

Acetylsalicylic acid in hypertensive patients at high risk

N.M.Vorobyeva[✉]Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation.
121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

The following review discusses the efficacy of aspirin in hypertensive patients at high risk for primary prevention of cardiovascular disease. Considered in detail are the results of the study of NOT, performed in hypertensive patients and the benefits of low-dose aspirin versus placebo for the primary prevention of myocardial infarction and reduce the incidence of the combined endpoint (myocardial infarction, stroke, cardiovascular death) are presented.

Key words: arterial hypertension, acetylsalicylic acid, primary prevention of myocardial infarction, high risk, SCORE risk scale.

[✉]natalyavorobjeva@mail.ru

For citation: Vorobyeva N.M. Acetylsalicylic acid in hypertensive patients at high risk. Consilium Medicum. 2015; 1: 22–26.

Артериальная гипертония (АГ) считается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем медицинской науки и практического здравоохранения в Российской Федерации, что обусловлено в первую очередь широкой распространенностью данного заболевания. По материалам обследования, выполненного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации» [1], распространенность АГ среди взрослого населения за последние 10 лет практически не изменилась и составляет около 40% (40,4% среди женщин и 37,2% среди мужчин), при этом осведомленность больных АГ о наличии заболевания увеличилась до 77,9%. Немногим более 1/2 (59,4%) больных АГ принимают гипотензивные препараты, из них эффективно лечатся только 21,5% пациентов. Вместе с тем, АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, главным образом определяющих высокую смертность в нашей стране, поэтому своевременная и адекватная профилактика данных заболеваний у больных АГ представляется весьма актуальной и до конца не решенной задачей.

Целесообразность назначения антиагрегантной терапии с целью первичной профилактики ССЗ до сих пор окончательно не определена. В первых двух исследованиях – BDT (British Doctors' Study) [2] и PHS (US Physicians' Health Study) [3], посвященных этой проблеме и выполненных в конце 1980-х годов, были получены противоречивые результаты. В обоих исследованиях принимали участие здоровые мужчины-врачи, а в качестве антиагреганта использовали ацетилсалициловую кислоту (АСК).

Исследование BDT было проведено в Великобритании среди 5139 здоровых врачей-мужчин, подавляющее большинство (85,9%) были моложе 70 лет. К приему обычной (растворимой) формы АСК в дозе 500 мг/сут были рандомизированы 2/3 (n=3429) участников; в дальнейшем часть

из них перешли на прием кишечнорастворимой формы АСК в дозе 300 мг/сут. Было предписано избегать приема АСК и АСК-содержащих продуктов 1/3 (n=1710) участников (исследование не являлось плацебо-контролируемым). Длительность наблюдения в среднем составила 5,6 года. Результаты исследования свидетельствовали об отсутствии влияния АСК на общую и сердечно-сосудистую смертность. Несмотря на то что в группе АСК общая смертность оказалась на 10% ниже по сравнению с контрольной группой, это различие не было статистически значимым и к тому же было достигнуто за счет уменьшения летальности не от ИМ и инсульта, а от других причин. Частота фатальных и нефатальных ИМ также была практически одинаковой у принимавших и не принимавших АСК. Однако в группе АСК наблюдали 50% снижение частоты транзиторных ишемических атак, но при этом была тенденция к увеличению частоты нефатальных инсультов.

Исследование PHS было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым. В нем принимали участие врачи-мужчины в возрасте 45–73 лет (n=22 071) из США. В группу АСК (325 мг через день) были рандомизированы 1/2 (n=11 037) участников исследования, в группу плацебо – остальные (n=11 034). Продолжительность наблюдения составила 5 лет. В группе АСК было отмечено снижение риска развития ИМ на 44% (относительный риск – ОР 0,56, 95% доверительный интервал – ДИ 0,45–0,70; $p < 0,00001$). При этом прием АСК не оказал влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность (ОР для АСК 0,96, 95% ДИ 0,60–1,54). Среди принимавших АСК выявлена более высокая, чем в группе плацебо, частота инсульта. Небольшое увеличение риска инсульта в группе АСК тем не менее не было статистически значимым. Эта тенденция отмечена прежде всего в подгруппе лиц с геморрагическим инсультом (ОР 2,14, 95% ДИ 0,96–4,77; $p = 0,06$). Анализ подгрупп показал, что снижение риска ИМ

было значительным только среди участников исследования старше 50 лет. АСК была эффективна вне зависимости от уровня холестерина в крови, но наибольшее снижение риска ИМ отмечено при низком его содержании (<160 мг/дл).

Таким образом, в исследовании PHS, в отличие от исследования BDT, не показавшего никаких преимуществ АСК в отношении первичной профилактики ССЗ, продемонстрировано значительное снижение риска развития ИМ на фоне приема АСК, при этом ее влияние на сердечно-сосудистую смертность и риск инсульта определено не было. Учитывая столь неоднозначные результаты данных работ, исследования в этой области были продолжены, однако в них решили включать не только здоровых мужчин, но и женщин, а также лиц с разными факторами риска ССЗ. Одной из последующих работ в этом направлении стало исследование HOT (Hypertension Optimal Treatment Trial) [4], посвященное изучению эффективности и безопасности применения АСК с целью первичной профилактики ССЗ у больных АГ в условиях хорошо подобранной гипотензивной терапии. Результаты исследования были опубликованы в 1998 г.

В исследовании **HOT** участвовали 18 790 пациентов из 26 стран (Европа, Азия, Северная и Южная Америка) в возрасте 50–80 лет (в среднем 62 года) с АГ и показателями диастолического артериального давления (ДАД) от 100 до 115 мм рт. ст. (табл. 1). Как видно из табл. 1, примерно 10% больных АГ ранее перенесли ИМ, инсульт или имели другое ССЗ. Очевидно, что у этих пациентов с наличием ССЗ речь идет не о первичной, а о вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО), поэтому целесообразность их включения в данное исследование не вполне понятна. Тем не менее около 90% участников исследования – это мужчины и женщины с АГ без каких-либо ССЗ в анамнезе.

Основным гипотензивным препаратом был фелодипин (5–10 мг/сут) с добавлением при необходимости других антигипертензивных средств (табл. 2). Больные были рандомизированы на 3 группы в соответствии с це-

левыми значениями ДАД ≤90 (n=6264), ≤85 (n=6264) и ≤80 (n=6262) мм рт. ст. Также все пациенты были рандомизированы двойным слепым методом для приема АСК в дозе 75 мг/сут (n=9399) или плацебо (n=9391). Средняя длительность наблюдения составила 3,8 года. Проспективное наблюдение не завершил 491 (2,6%) человек.

Терапия АСК значительно снижала риск развития ИМ на 36% (p=0,002), а риск любых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) – на 15% (p=0,03). Влияния приема АСК на риск развития инсульта (в том числе геморрагического) отмечено не было. Общая смертность и смертность от ССЗ были несколько ниже в группе АСК, чем в группе плацебо, – на 7% (p=0,36) и 5% (p=0,65) соответственно (табл. 3).

Частота фатальных кровотечений была практически одинаковой в 2 группах (7 эпизодов в группе АСК, 8 – плацебо); табл. 4. Частота нефатальных больших кровотечений оказалась выше в группе АСК (129 и 70 случаев соответственно; ОР 1,65; p<0,001).

Анализ подгрупп [5] показал, что у некоторых категорий пациентов польза от применения АСК превышала риск геморрагических осложнений. Так, риск любых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был ниже на 45% у больных АГ с уровнем сывороточного креатинина 115 мкмоль/л и выше, на 20% – при исходном систолическом АД (САД) ≥180 мм рт. ст., на 29% – при исходном ДАД ≥107 мм рт. ст., на 22% – у пациентов с уровнем риска ССЗ ≥10% по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). При этом наибольший эффект терапии АСК был отмечен у больных с высоким и очень высоким уровнем риска ССЗ. В сравнении с плацебо абсолютное снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне приема АСК у этих больных составило 3,2 на 1 тыс. пациентов в год с риском больших кровотечений 1,3 на 1 тыс. пациентов в год.

Таким образом, в исследовании HOT впервые показана эффективность низких (75 мг/сут) доз АСК у больных АГ при условии хорошо подобранной гипотензивной терапии для первичной профилактики ИМ без повышения

Таблица 1. Характеристика больных АГ в исследовании HOT (L. Hansson и соавт., 1998) [4].

	Целевые значения ДАД, мм рт. ст.		
	≤90 (n=6264)	≤85 (n=6264)	≤80 (n=6262)
Возраст, лет	61,5 (7,5)	61,5 (7,5)	61,5 (7,5)
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4 (4,7)	28,5 (4,7)	28,4 (4,6)
ДАД, мм рт. ст.	105 (3,4)	105 (3,4)	105 (3,4)
САД, мм рт. ст.	170 (14,4)	170 (14,0)	170 (14,1)
Креатинин крови, мкмоль/л	89 (26)	89 (23)	89 (23)
Холестерин, ммоль/л	6,0 (1,1)	6,1 (1,1)	6,1 (1,2)
Мужчины/женщины, %	53/47	53/47	53/47
Предшествующее лечение АГ, %	52,3	52,7	52,6
Курение, %	15,9	15,8	15,9
ИМ в анамнезе, %	1,6	1,5	1,5
Инсульт в анамнезе, %	1,2	1,2	1,2
Другие ССЗ в анамнезе, %	5,9	6,0	5,9
Сахарный диабет, %	8,0	8,0	8,0

Примечание. Количественные переменные представлены как среднее (стандартное отклонение).

Таблица 2. Характеристика гипотензивной терапии на момент завершения исследования HOT (L. Hansson и соавт., 1998) [4].

Препараты	Целевые значения ДАД, мм рт. ст.		
	≤90 (n=6264)	≤85 (n=6264)	≤80 (n=6262)
Фелодипин, %	77	78	79
ИАПФ, %	35	42	45
β-Адреноблокаторы, %	25	28	32
Диуретики, %	19	22	24

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

События	Количество событий	Частота/1 тыс. пациенто-лет	p	ОР (95% ДИ)
<i>Все сердечно-сосудистые события</i>				
АСК	315	8,9	0,03	0,85 (0,73–0,99)
Плацебо	362	10,5		
<i>ИМ</i>				
АСК	82	2,3	0,002	0,64 (0,49–0,85)
Плацебо	127	3,6		
<i>Инсульт</i>				
АСК	146	4,1	0,88	0,98 (0,78–1,24)
Плацебо	148	4,2		
<i>Сердечно-сосудистая смертность</i>				
АСК	133	3,7	0,65	0,95 (0,75–1,20)
Плацебо	140	3,9		
<i>Общая смертность</i>				
АСК	284	8,0	0,36	0,93 (0,79–1,09)
Плацебо	305	8,6		

риска развития геморрагического инсульта. Вообще HOT – единственное на сегодняшний день исследование по первичной профилактике ССЗ у больных АГ. Его результаты оказались настолько убедительными, что позволили экспертам рекомендовать низкие (75–150 мг/сут) дозы АСК для первичной профилактики ССО у больных АГ старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или очень высоким риском ССО даже при отсутствии других ССЗ [6, 7]. Важным условием начала терапии АСК является адекватный контроль АД для минимизации риска геморрагического инсульта. При этом и российские, и европейские эксперты не рекомендуют прием АСК больным АГ с низким и умеренным риском ССО, у которых польза и вред антиагрегантной терапии эквивалентны.

Каким образом следует определять риск ССО у больных АГ? Традиционно его рассчитывают с использованием шкалы SCORE, предложенной европейскими экспертами в 2003 г. [8]. Система оценки риска SCORE была разработана на основании результатов когортных исследований, выполненных в 12 европейских странах, включая РФ, с участием 205 178 пациентов, из которых 7934 умерли от ССЗ в течение периода наблюдения. Имеется 2 модификации шкалы SCORE – для стран с низким и высоким риском ССЗ. В нашей стране следует применять шкалу SCORE для стран с высоким риском ССЗ.

Шкала SCORE является надежным инструментом скрининга для выявления лиц с повышенным риском развития ССО. Она позволяет оценить риск любых фатальных осложнений атеросклероза (например, смерть от ишемической болезни сердца, инсульта или разрыва аневризмы аорты, а не только риск коронарной смерти). Система оценки риска SCORE определяет риск именно смерти от ССЗ, а не любых осложнений (включая фатальные и нефатальные). Между тем, оценка риска фатальных и нефатальных событий при помощи данной шкалы вполне возможна. Так, анализ результатов когортных исследований, послуживших основанием для создания шкалы SCORE, показал, что риск фатальных + нефатальных событий у мужчин примерно в 3 раза выше, чем риск только фатальных событий, т.е. 5% риск фатальных событий по шкале SCORE соответствует 15% риску фатальных + нефатальных событий. Этот коэффициент пересчета риска несколько выше у женщин (он равен 4) и ниже у пожилых лиц [9].

В классическом варианте шкалы SCORE (см. рисунок) учитывают следующие показатели: возраст, пол, статус курения, величину САД (мм рт. ст.) и уровень общего холестерина крови (ммоль/л). Диапазон степени риска составляет 0–47%; 10-летний риск смерти от ССЗ < 1% считается низким, 1–5% – умеренным, 5–10% – высоким, более 10% – очень высоким. Так, например, у курящего мужчины 60 лет

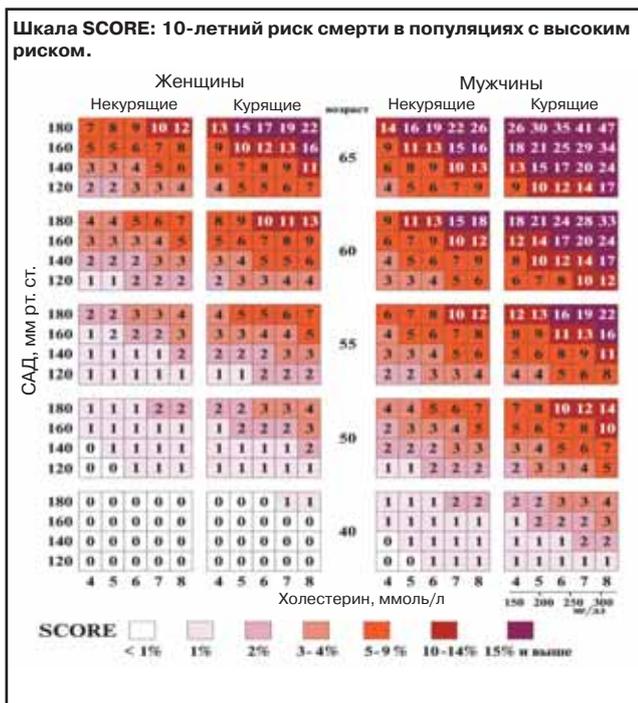
Таблица 4. Конечные точки безопасности в исследовании HOT (L. Hansson и соавт., 1998) [4].

	АСК (n=9399)	Плацебо (n=9391)
<i>Фатальные кровотечения</i>		
Все	7	8
Желудочно-кишечные	5	3
Церебральные	2	3
Другие	0	2
<i>Нефатальные большие кровотечения</i>		
Все	129	70
Желудочно-кишечные	72	34
Церебральные	12	12
Носовые	22	12
Другие	23	12
<i>Малые кровотечения</i>		
Все	156	87
Желудочно-кишечные	30	18
Носовые	66	24
Пурпура	45	25
Другие	15	20

10-летний риск смерти от ССЗ – 17%, т.е. является очень высоким. Таким образом, согласно рекомендациям [6, 7], больному АГ с 10-летним риском смерти от ССЗ по шкале SCORE, равным или более 10%, с целью первичной профилактики ССЗ показано назначение низких доз АСК.

Вторая категория больных АГ, у которых следует рассмотреть назначение АСК, – это лица с умеренным повышением сывороточного креатинина. Являясь важным органом метаболизма и гуморальной регуляции разных процессов, почки естественным образом влияют на формирование сердечно-сосудистой патологии и страдают при ССЗ. Нарушения функции почек часто встречаются у больных АГ, особенно в сочетании с сахарным диабетом и сердечной недостаточностью. Более того, первичная АГ занимает лидирующие позиции среди причин стойкого ухудшения функции почек в общей популяции. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин в течение примерно 14 лет наблюдения регистрируется почти у 15% больных АГ. Гипертоническая нефропатия почти всегда формируется параллельно с вовлечением других органов-мишеней: уменьшение величины клиренса эндогенного креатинина на одно стандартное отклонение сопряжено с повышением риска гипертрофии левого желудочка и атеросклеротического поражения сонных артерий на 43% [10].

Незначительное повышение креатинина сыворотки (115–133 мкмоль/л у мужчин и 107–124 мкмоль/л у жен-



щин), СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или микроальбуминурия относят пациента к категории высокого риска развития ССО. У больных АГ эти отклонения служат признаками субклинического поражения органов-мишеней. Креатинин сыворотки выше 133 мкмоль/л у мужчин и выше 124 мкмоль/л у женщин, снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² и/или протеинурия свидетельствуют об очень высоком риске ССО [10]. Анализ подгрупп в исследовании HOT [5] показал, что у больных с уровнем креатинина сыворотки 115 мкмоль/л и выше (т.е. у лиц с высоким риском) преимущественно назначения АСК значительно преобладают над риском геморрагических осложнений. Прием АСК у этих пациентов позволяет снизить риск ССО на 45%. Более того, в исследовании HOT именно эта группа больных АГ извлекала наибольшую пользу от терапии АСК.

В настоящее время АСК является единственным антиагрегантом, одобренным и рекомендованным для первичной профилактики ССЗ. Эффективность и безопасность данного препарата доказаны в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях. АГ ранее нередко рассматривали как относительное противопоказание для назначения АСК из-за опасности развития внутричерепных кровоизлияний. Исследование HOT продемонстрировало отсутствие влияния АСК на риск геморрагического инсульта у всех больных АГ независимо от степени риска, несмотря на повышение риска нефатальных больших кровоизлияний на 65%. Кроме того, было показано, что у пациентов с высоким и очень высоким риском ССО польза от применения АСК более чем в 2 раза превышает риск геморрагических осложнений. В итоге именно этой категории больных АГ и была рекомендована длительная терапия АСК.

Исследование HOT также показало, что снижение повышенного АД на фоне гипотензивной терапии и достижение целевых значений ДАД само по себе способствует существенному снижению риска ССО. При этом одновременное применение гипотензивных препаратов и низких доз АСК оказалось относительно безопасным, а необходимость начинать терапию АСК только при условии хорошо подобранной гипотензивной терапии и адекватном контроле АД была признана обязательной.

Важно отметить, что в исследовании HOT была изучена низкая (75 мг/сут) доза АСК, признанная минимально эффективной для лечения большинства ССЗ. Результаты

крупных исследований показали, что доза АСК 75 мг/сут эффективно снижает риск ИМ и сердечно-сосудистой смерти у больных стабильной [11] и нестабильной [12] стенокардией, инсульта и сердечно-сосудистой смерти – у лиц с транзиторной ишемической атакой в анамнезе [13] и перенесших каротидную эндартерэктомию [14]. При этом в прямых сравнительных исследованиях было установлено, что увеличение дозы АСК не приводит к повышению эффективности лечения. Известно, что частота и тяжесть побочных эффектов АСК (прежде всего геморрагических осложнений) определяется дозой препарата. Так, по данным крупного метаанализа [15], частота больших кровоизлияний при приеме низких (30–81 мг/сут) доз АСК составила менее 1%, средних (100–200 мг/сут) – 1,56%, высоких (283–1300 мг/сут) – более 5%. Поэтому использование низкой (75 мг/сут) дозы АСК позволяет повысить безопасность длительного лечения без уменьшения его эффективности.

Еще одним способом повышения безопасности длительной терапии АСК является использование «защищенных» лекарственных форм АСК – кишечнорастворимой или буферной, позволяющих защитить слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта от повреждающего воздействия кислоты. Имеются данные [16, 17], что субъективная переносимость и профиль безопасности буферных форм АСК лучше, чем кишечнорастворимых. Примером буферной формы АСК является препарат Кардиомагнил, содержащий наряду с АСК кислотный буфер – невоссасывающийся антацид гидроксид магния. Добавление гидроксида магния позволяет защитить слизистую оболочку желудка от неблагоприятного воздействия АСК, не снижая при этом ее антитромбоцитарный эффект [18].

Литература/References

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–50. / Shal'nova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V. i dr. Arterial'naya gipertoniya: rasprostranennost', osvedomlennost', priem antigipertenzivnykh preparatov i effektivnost' lecheniya sredi naseleniya Rossiyskoy Federatsii. Ros. kardiolog. zhurn. 2006; 4: 45–50. [in Russian]
2. Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. BMJ 1988; 296: 313–6.
3. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. N Engl J Med 1989; 321: 129–35.
4. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755–62.
5. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B et al, on behalf of the HOT Study Group. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. J Hypertens 2002; 20: 2301–7.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Eur Heart J 2013; 34: 2159–219.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. М., 2013. / Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii. M., 2013. <http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii> [in Russian]
8. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987–1003.
9. Национальные рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (6), Прил. 2. / Natsional'nye rekomendatsii po kardiiovaskulyarnoy profilaktike. Kardiiovask. terapiya i profilaktika. 2011; 10 (6), Pril. 2. [in Russian]
10. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации ВНОК. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 7 (6), Прил. 3. / Funktsional'noe sostoyanie pochek i prognozirovanie serdечно-sosudistogo riska. Rekomendatsii VNOK. Kardiiovask. terapiya i profilaktika. 2008; 7 (6), Pril. 3. [in Russian]

11. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 421–5.
12. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISK Group. *Lancet* 1990; 336: 827–30.
13. Swedish Aspirin Low Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin in secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group. *Lancet* 1991; 338: 1345–9.
14. Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D. Does low dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993; 24 (8): 1125–8.
15. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patient without Coronary or other Atherosclerotic Vascular Diseases. *Circulation* 2002; 106: 388–91.
16. Баркаган ЗС, Котовщикова ЕФ. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клин. фармакология и терапия*. 2004; 13 (3): 1–4. / Varkagan ZS, Kotovshchikova EF Sravnitel'nyy analiz osnovnykh i pobochnykh effektov razlichnykh form atsetilsalitsilovoy kisloty. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2004; 13 (3): 1–4. [in Russian]
17. Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *ПМЖ* 2009; 17 (9): 570–5. / Vertkin A.L., Aristarkhova O.Yu., Adonina E.V. i dr. Bezopasnost' i farmakoekonomicheskaya effektivnost' primeneniya razlichnykh preparatov atsetilsalitsilovoy kisloty u patsientov s IBS. *RMZh* 2009; 17 (9): 570–5. [in Russian]
18. Яковенко Э.П., Красолобова Л.П., Яковенко А.В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Сердце*. 2013; 12 (3): 145–50. / Yakovenko E.P., Krasnolobova L.P., Yakovenko A.V. i dr. Vliyaniye preparatov atsetilsalitsilovoy kisloty na morfofunktsional'noe sostoyaniye slizistoy obolochki zheludka u kardiologicheskikh patsientov pozhilogo vozrasta. *Serdtshe*. 2013; 12 (3): 145–50. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Воробьева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, зав. кабинетом медицинской генетики ФГБУ РКНПК. E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru

Клиническая картина, варианты течения, терапия гипертонических кризов

М.А.Гуревич✉, Е.М.Горбунова

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Приведены современные данные по клинике, вариантам течения, осложнениям, дифференцированной терапии гипертонических кризов.

Ключевые слова: гипертонический криз, осложнения, причины возникновения.

✉magurevich@mail.ru

Для цитирования: Гуревич М.А., Горбунова Е.М. Клиническая картина, варианты течения, терапия гипертонических кризов. Consilium Medicum. 2015; 1: 27–29.

The clinical picture, current options for therapy of hypertensive crises

M.A.Gurevich✉, E.M.Gorbunova

Moscow's regional research clinical institute n.a. M.F. Vladimirovskiy. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2.

Modern data on clinic variants of the course, complications, differentiated treatment of hypertensive crises.

Key words: hypertensive crisis, complications, causes.

✉magurevich@mail.ru

For citation: Gurevich M.A., Gorbunova E.M. The clinical picture, current options for therapy of hypertensive crises. Consilium Medicum. 2015; 1: 27–29.

Гипертонический криз (ГК) – это остро возникшее выраженное повышение артериального давления (АД), сопровождающееся клиническими симптомами, требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения [1]. ГК – одна из основных причин госпитализации больных артериальной гипертонией (АГ), многие из которых госпитализируются в отделения реанимации или интенсивной терапии. ГК всегда сопровождаются ухудшением прогноза больных АГ.

Данные о распространенности ГК таковы: 40% (142 млн лиц) взрослого населения имеют повышенные цифры АД (АД > 140/90 мм рт. ст.) [2]. Существенная распространенность ГК – один из важных показателей, характеризующих недостаточно качественное ведение пациентов с АГ и, видимо, высокую частоту тяжелых и инвалидизирующих сердечно-сосудистых осложнений, в том числе мозговых инсультов. Среди причин, обуславливающих несоответствие тактики лечения АГ общепринятым стандартам, – применение только короткодействующих препаратов, игнорирование комбинированной терапии, немедикаментозных факторов (ограничение поваренной соли, изолированные аэробные нагрузки). Снижение эффективности антигипертензивной терапии сопровождается увеличением вероятности развития ГК.

ГК относительно редко (вопреки установившемуся мнению) отражают истинный дебют АГ. У более чем 90% больных, госпитализированных в связи с ГК и его осложнениями, АГ диагностировалась до этого явления. Пациенты с частыми ГК обычно отличаются более редким достижением целевого АД.

Лица с неосложненным ГК характеризуются не достоверно большими частотой и относительным риском фатального мозгового инсульта, а преобладанием транзиторных ишемических атак, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией левого желудочка, проявлением миокардиальной ишемии. ГК могут возникать у пациентов, страдающих как эссенциальной, так и вторичной АГ (феохромочитомы и др.). Развитие ГК может отражать так называемую изолированную офисную АГ и «АГ белого халата», которая первоначально может быть расценена как резистентная АГ.

Причины ГК:

- Психоэмоциональный стресс.
- Физическая нагрузка (особенно анаэробная).
- Интенсивное курение.
- Перегрузка объемом (неадекватная доза или несоблюдение приема диуретиков у пациентов, в них нуждающихся).
- Употребление большого количества продуктов, содержащих поваренную соль.
- Неадекватные дозы и режим приема препаратов.
- Невыполнение рекомендаций врача (снижение приверженности терапии).
- Прием лекарственных препаратов, ухудшающих АГ (адреномиметики, нестероидные противовоспалительные препараты, ненаркотические анальгетики, препараты эритропоетина, циклоспорин, ингибиторы моноаминоксидазы).
- Употребление большого количества глицирризиновой кислоты (жевательная резинка, леденцы с лакричным вкусом).
- Злоупотребление алкоголем (особенно по типу «запоев»), период абстиненции.
- Употребление наркотиков (кокаин, производные амфетамина, в период абстиненции – героин).

Клиническая симптоматика ГК включает проявление энцефалопатии, нейроретинопатии, левожелудочковой недостаточности и сосудистого поражения почек.

Систолическое АД (САД) при ГК повышается по сравнению с исходным на 20–90 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – на 10–30 мм рт. ст. Величины АД часто достигают 190–270/110–160 мм рт. ст. В большинстве случаев ГК развивается при САД > 180 мм рт. ст. и/или ДАД > 120 мм рт. ст., однако возможно развитие данного неотложного состояния и при менее выраженном повышении АД [1].

Искусственно выделяют две формы ГК – адреналиновый (ГК типа I) и норадреналиновый (ГК типа II).

Признаки ГК типа I: внезапное начало, гипертоническая болезнь I–II степени, повышаются САД и пульсовое АД, гемодинамика гиперкинетического типа, часто тахикардия и полиурия, выражены общемозговые симптомы, вегетативные реакции (потливость, гиперемия), относительно реже – осложнения (отек легких, инфаркт миокар-

да, инсульт), гиперкатехоламинемия за счет адреналина, нерезко выраженные признаки гиперкоагуляции; на электрокардиограмме (ЭКГ) уширение *QRS*, депрессия *ST*; реже сглаживание зубца *T* и снижение вольтажа зубцов.

Признаки ГК типа II: постепенное развитие, гипертоническая болезнь II–III стадии, повышаются САД и ДАД, гемодинамика гипокINETического типа, реже тахи-, чаще брадикардия, редко полиурия и вегетативные реакции, значительная выраженность общемозговых симптомов, чаще осложнения (отек легких, инфаркт миокарда, инсульт), выраженная гиперкоагуляция; на ЭКГ уширение *QRS*, депрессия *ST*, сглаженный (-) зубец *T*, двухфазный *T* и глубокий *S* в III отведении, снижение вольтажа зубцов.

Осложнения ГК:

- Стенокардия.
- Инфаркт миокарда.
- Отек легких.
- Нарушение сердечного ритма.
- Острая энцефалопатия.
- Внутримозговые или субарахноидальные кровоизлияния.
- Гематурия, уремия.

Осложненный ГК сопровождается быстро развивающимися угрожающими жизни осложнениями, появлением или усугублением поражения органов-мишеней, требует немедленного начала лечебных мероприятий (парентеральное введение антигипертензивных препаратов – АГП). Осложненный ГК может стать началом злокачественной АГ.

Признаки осложненного ГК:

- Гипертоническая энцефалопатия.
- Мозговой инсульт.
- Острый коронарный синдром.
- Острая левожелудочковая недостаточность с отеком легких.
- Расслаивающаяся аневризма аорты.
- Острая или быстро прогрессирующая почечная недостаточность и др.

Программа обследования пациентов с ГК:

- Измерение АД на обеих руках (различия более 20 мм рт. ст. может указывать на аортоартериит Такаясу, атеросклеротическое поражение артерий верхних конечностей, которое может сочетаться с атеросклеротическим стенозом почечных артерий).
- Определение частоты сердечных сокращений (при тиреотоксикозе и гиперкатехоламинемии, свойственной феохромоцитоме и хромаффиномам, возможна выраженная тахикардия).
- Определение пульса (частоту сердечных сокращений следует учитывать при аускультации сердца): быстрое изменение его наполнения или постепенное исчезновение – признак расслаивающейся аневризмы аорты.
- Аускультация живота – возможно обнаружение шума над аортой и почечными артериями.
- Электрокардиография.
- Эхокардиография, УЗИ брюшной полости.
- Общий анализ крови.
- Биохимическое исследование крови.
- При подозрении на острый коронарный синдром – определение плазменной активности тропонина *T* или *J*.
- Общий анализ мочи.
- Определение концентрации катехоламинов и/или их метаболитов в крови и моче.

У лиц с ГК, госпитализированных в стационар, целесообразны мониторинг АД и ЭКГ.

Лечение ГК следует начинать немедленно. При неосложненном ГК АД следует снижать не более чем на 25% в течение первых 2 ч.

Достижение целевого АД осуществляется в течение нескольких часов, но не более первых 24–48 ч от начала терапии.

Все больные с осложненным ГК должны быть госпитализированы в отделение интенсивной терапии в течение первых 30–120 мин. АД должно составлять не более 160/100 мм рт. ст. При расслаивающейся аневризме аорты и острой левожелудочковой недостаточности необходимо добиться снижения АД на 25% от исходного в течение первых 5–10 мин.

При ГК применяют короткодействующие АГП, в основном парентерально.

При развитии левожелудочковой недостаточности показано применение петлевых диуретиков, при симптомах миокардиальной ишемии – нитратов; расслаивающейся аневризме аорты – β -адреноблокаторов. В последнее время стали рекомендоваться дигидропиридиновые антагонисты кальция – никардипин, лерканидипин. Показаны прямые вазодилататоры – натрия нитропруссид, селективные β -адреноблокаторы ультракороткого действия – эсмолол, антагонист кальция верапамил, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина. Для купирования ГК используют также селективный агонист допаминовых рецепторов фенолдопам. При преэклампсии – показана инфузия сульфата магния.

При высоком ДАД (≥ 120 мм рт. ст.) и выраженной церебральной симптоматике могут применяться: нитропруссид, нифедипин, периферический вазодилататор диазоксид; антигипертензивное средство с комплексным механизмом действия урапидил. Урапидил является блокатором постсинаптических α -адренорецепторов. Кроме того, он вызывает слабую блокаду β -адренорецепторов. Урапидил также обладает центральным гипотензивным эффектом за счет стимуляции серотониновых рецепторов сосудодвигательного центра, расположенного в продолговатом мозге. Все три механизма действия синергически вызывают вазодилатацию, снижение общего периферического сосудистого сопротивления, что приводит к уменьшению АД без развития рефлекторной тахикардии. Препарат урапидил является одним из активных лекарственных средств для купирования неотложных состояний при АГ [3]. Также препарат нормализует церебральный кровоток, улучшает сократимость ишемизированных участков миокарда и насосную функцию сердца [4].

Экстренная помощь при ГК:

- Нитропруссид натрия внутривенно капельно 50–100 мг на 250–500 мл 5% раствора глюкозы. Скорость введения 1–3 мг/кг/мин.
- Нитроглицерин внутривенно капельно, скорость введения 5–10 мкг/мин. В зависимости от реакции АД – до 200 мкг/мин.
- Лабеталол внутривенно струйно 20 мг; повторные внутривенные вливания по 20–80 мг (максимальная общая доза – 300 мг).
- Пентамин внутривенно медленно 0,2–0,5–0,75 мл 5% раствора в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы внутримышечно 0,3–0,5–1,0 мл.
- Верапамил внутривенно струйно 5–10 мг.
- Клофелин внутримышечно 0,75–1,5 мл 0,01% раствора, внутривенно 0,5–2 мл 0,01% раствора в 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида за 10–15 мин.

При отсутствии осложнений при ГК возможно применение гипотензивных средств для приема внутрь [4]:

- Нифедипин – 10–20 мг под язык; начало действия в течение первых 30 мин после приема; продолжительность действия – 4–5 ч.
- Каптоприл – сублингвально 50 мг.

- Клофелин – 0,075–0,15 мг под язык до общей дозы 0,7 мг. Дополнительно назначают диуретик.

Рациональная антигипертензивная терапия с широким использованием современных лекарственных средств способствует успешному лечению ГК. Для рациональной терапии ГК необходимо прежде всего следовать принципам лечения и профилактики угрожающих жизни осложнений с использованием эффективных АГП и в соответствии с современными рекомендациями.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Chazova I.E., Rato-va L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of
2. Оганов Р.Г. и др. КВТИП. 2011; 10 (1): 8–12. / Oganov R.G. i dr. KVТIP. 2011; 10 (1): 8–12. [in Russian]
3. Морозова Т.Е., Андрущишина Т.В., Шмарова Д.Г. Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии: возможности урапидила. Системные гипертензии. 2013; 4. / Morozova T.E., Andruschishina T.V., Shmarova D.G. Rational pharmacotherapy of hypertension. Urapidil potential. System Hypertension. 2013; 4. [in Russian]
4. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Nestor BL, Seybert AL. Recent advances in the treatment of hypertensive emergencies. Crit Care Nurse 2010; 30: 24–30.
5. Haas AR, Marik PE. Current diagnosis and management of hypertensive emergency. Semin Dial 2006; 19: 502–12.
6. Karakilic E, Bykcam F, Kocalar G et al. Same effect of sublingual and oral captopril in hypertensive crisis. Eur Rev Med Pharmaon Sci 2012; 16: 1642–5.
7. Marik PE, Rivera R. Hypertensive emergencies: an update. Curr Opin Crit Care 2011; 17: 569–80.
8. Van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA et al. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis – 2010 revision. Netc J Med 2011; 69: 248–55.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гуревич Михаил Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф.Владимирского. E-mail: magurevich@mail.ru
Горбунова Е.М. – мл. науч. сотр. каф. терапии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф.Владимирского

Обострение ишемической болезни сердца: баланс риска болезни и риска лечения

В.А.Бражник, Д.А.Затейщиков[✉]

ГБУЗ Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения г. Москвы. 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33

В обзоре описаны современные подходы к лечению больных, перенесших эпизод обострения ишемической болезни сердца. Суммированы данные исследований прямых пероральных ингибиторов гемостаза при этой патологии. Единственный препарат из этой группы ривароксабан, несмотря на некоторое увеличение частоты кровотечений, продемонстрировал эффективность в отношении снижения общей смертности у этих больных. Особое внимание сегодня отводится интервенционным вмешательствам, которые также могут служить источником дополнительных проблем, прежде всего тромбозов стентов. Ривароксабан оказался эффективным средством уменьшения частоты этого осложнения.

Ключевые слова: обострение ишемической болезни сердца, ингибиторы гемостаза, ривароксабан, тромбоз стента.

[✉]dz@bk.ru

Для цитирования: Бражник В.А., Затейщиков Д.А. Обострение ишемической болезни сердца: баланс риска болезни и риска лечения. Consilium Medicum. 2015; 1: 30–35.

Aggravation of coronary heart disease: the balance of risk and the risk of disease treatment

V.A.Braznik, D.A.Zateyshchikov[✉]

Healthcare City clinical hospital №51 of Moscow Healthcare department. 121309, Russian Federation, Moscow, ul. Alabieva, d. 7/33

This review describes current approaches to the treatment of patients who have had an episode of acute ischemic heart disease. Summarizes studies of oral direct inhibitors of hemostasis in this pathology. The only drug of this group rivaroxaban, despite a slight increase in the frequency of bleeding, has demonstrated efficacy in reducing total mortality in these patients. Particular attention is given today interventional procedures, which may also serve as a source of additional problems, especially stent thrombosis. Rivaroxaban has proved effective in reducing the frequency of this complication.

Keywords: aggravation of coronary heart disease, inhibitors of hemostasis, rivaroxaban, stent thrombosis.

[✉]dz@bk.ru

For citation: Braznik V.A., Zateyshchikov D.A. Aggravation of coronary heart disease: the balance of risk and the risk of disease treatment. Consilium Medicum. 2015; 1: 30–35.

Развитие интервенционных и фармакологических вмешательств в последние годы все острее ставит вопросы соотношения пользы активного лечения и связанного с ним риска. Так, повсеместное внедрение чрескожных коронарных вмешательств, существенно снизив смертность больных с инфарктом миокарда (ИМ), одновременно привело к появлению сразу двух в какой-то степени противоположных проблем – развитию тромбоза стентированного сосуда и увеличению риска кровотечения вследствие интенсивного антитромботического лечения. Еще одна достаточно серьезная проблема связана с тем, что значительное число исследований проводится одновременно. В них производится сравнение с «классическим», т.е. принятым на момент начала исследования лечением. В этих условиях в случае если сразу несколько методов оказываются более эффективными, чем общепринятые, становится практически невозможно выбрать один из них. Сопоставление разных протоколов, всевозможные метаанализы имеют значительные ограничения и при прочих равных лишь позволяют предположить, какому больному теоретически предпочтительнее применение определенного лечения. Наконец, идея одновременного ингибирования тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза дошла до клинического применения. Целью настоящего обзора является анализ последних данных, касающихся активного антитромботического лечения больных, перенесших обострение ишемической болезни.

Прямые ингибиторы гемостаза при остром коронарном синдроме: стратегия «двойного ингибирования»

Идея исправления прогноза после развития обострения ишемической болезни сердца (ИБС) с использованием более активной антитромботической терапии не нова. В то же время чрезмерно агрессивное лечение может вести к

противоположному результату. Наиболее яркий пример – отрицательные результаты использования пероральных IIb/IIIa-блокаторов (так называемых фибанов). Эффективность применения парентеральных препаратов из этой группы в остром периоде острого коронарного синдрома (ОКС) во время проведения чрескожного вмешательства [1], к сожалению, не трансформировалось в такую же эффективность при длительном приеме [2], причем небольшое увеличение кровотечений на фоне орбофибана сопровождалось достоверным увеличением смертности с увеличением дозы исследуемого лекарства. Подобные или близкие результаты были получены на всех препаратах этой группы. Похожие результаты были получены и в исследовании PLATO, в котором изучали эффективность замены клопидогрела на тикагрелор. В целом результаты исследования оказались положительными, однако в странах, в которых для лечения использовались высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), эффект оказался противоположным [3]. Иначе говоря, чрезмерное ингибирование функции тромбоцитов является неприемлемым в длительном лечении больных с ИБС после эпизода обострения.

Еще один вариант активного угнетения гемостаза при ОКС – использование одновременно антитромбоцитарных лекарств и антикоагулянтов. Эта идея основана на том, что ранее была доказана эффективность варфарина в этой группе больных [4]. Правда, ситуация сегодня несколько отличается от той, что была во времена исследования не прямых антикоагулянтов. Главное отличие – то, что современные стандарты предусматривают применение двойной антиагрегантной терапии в течение 1 года после развития обострения ИБС, в то время как варфарин сравнивали с монотерапией АСК. Тем не менее большинство **прямых ингибиторов гемостаза**, пригодных для перорального приема, были изучены в группе перенесших обострение ИБС.

Ксимелагатран. Первым прямым пероральным ингибитором тромбина, действие которого было проверено на больных, перенесших обострение ИБС, был ксимелагатран. Несмотря на относительно небольшое число включенных в исследование ESTEEM больных – 1883 человека (данное исследование планировалось как исследование II фазы), оказалось, что при сравнении с монотерапией АСК добавление препарата хотя и увеличивало частоту кровотечений, но достоверно снижало частоту развития первичной конечной точки исследования (все случаи смертей, нефатальный ИМ и потребность в реваскуляризации) [5]. К сожалению, из-за выявленной гепатотоксичности от клинического использования и дальнейшего исследования препарата отказались. Кроме того, исследование проводилось в то время, когда не было окончательно ясно, насколько важным для всех перенесших обострение ИБС лечением является двойная антитромбоцитарная терапия. Все последующие исследования начинались позже, везде основное число больных получали сочетание АСК и клопидогрела.

Дабигатран. Дошедший до клинического использования ингибитор тромбина дабигатран изучен в двойном слепом контролируемом исследовании II фазы RE-DEEM на 1861 больном, получавшем двойную антиагрегантную терапию. На 7-й день развития обострения ИБС больные были разделены на примерно одинаковые группы – получавших 50, 75, 110 или 150 мг дабигатрана 2 раза в сутки или в группу плацебо. Было обнаружено зависимое от дозы увеличение числа кровотечений: при минимальной дозе – в 2 раза по сравнению с группой плацебо и при максимальной дозе – в 4 раза. В то же время частота инсульта, ИМ и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний была одинаковой во всех 5 группах наблюдения [6]. Эти данные согласуются с результатами исследования RE-LY и последующих метаанализов, включавших основные исследования препарата и показавших, что частота ИМ в группах сравнения была несколько ниже, чем на фоне дабигатрана [7]. Очевидно, что результаты исследования RE-DEEM следует учитывать в случае развития на фоне терапии дабигатраном обострения ИБС, требующего присоединения двойной антиагрегантной терапии. В этом случае очевидной тактикой являются отказ от применения дабигатрана и перевод больного на прием варфарина.

Существенно более многочисленная **группа прямых ингибиторов гемостаза – прямые ингибиторы фактора свертывания крови Ха**, так называемые ксабаны, также исследовалась у данной категории больных.

Апиксабан. В исследовании II фазы APPRAISE была изучена безопасность приема разных доз апиксабана ($n=1715$). Использовались следующие дозы лекарства – 2,5 мг 2 раза в день ($n=317$), 10 мг 1 раз в день ($n=318$), 10 мг 2 раза в день ($n=248$) и 20 мг 1 раз в день ($n=221$) в сравнении с плацебо ($n=611$) в течение 6 мес. Практически все больные получали АСК, а 76% получали двойную антитромбоцитарную терапию (АСК + клопидогрел). Исследование было преждевременно остановлено у больных, получавших высокие дозы апиксабана (10 мг 2 раза в день или 20 мг 1 раз в день), в связи со значительным числом кровотечений. На фоне приема двух других дозировок апиксабана также продемонстрировано зависимое от дозы увеличение числа кровотечений – в 1,78 раза (доверительный интервал – ДИ 0,91–3,38, $p=0,009$) для дозы 2,5 мг 2 раза в день и в 2,45 раза (ДИ 1,31–4,61, $p=0,005$) для дозы 10 мг 1 раз в день. Тем не менее прием апиксабана в дозах 2,5 мг 2 раза в день и 10 мг 1 раз в день сопровождался снижением частоты развития повторных ишемических событий (отношение шансов – ОШ 0,73, ДИ 0,44–1,19, $p=0,21$ для дозы 2,5 мг 2 раза в день и ОШ 0,61, ДИ 0,35–1,04, $p=0,07$ для дозы 10 мг 1 раз в день), правда, различия не достигали статистической достоверности. Наибольшая частота развития кровотечений и наименьшая эффектив-

ность апиксабана отмечалась среди больных, получавших двойную антитромбоцитарную терапию или подвергнутых реваскуляризации, по сравнению с пациентами, принимавшими только АСК или леченных консервативно [8].

В исследовании III фазы APPRAISE 2 были включены 7392 пациента с ОКС (планировалось включение 10 800 больных, однако исследование было преждевременно остановлено). Больные рандомизированы к приему апиксабана 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день при снижении клиренса креатинина менее 40 мл/мин) или плацебо в сочетании с терапией АСК или комбинацией АСК + клопидогрел. Двойную антитромбоцитарную терапию получили 81% больных. У 40% больных был диагностирован ИМ с подъемом сегмента *ST*. Средняя длительность наблюдения составила 241 день. Исследование было преждевременно остановлено в связи с существенным количеством кровотечений без значимого снижения частоты повторных ишемических событий на фоне лечения апиксабаном. Суммарная частота сердечно-сосудистой смерти, ИМ или ишемического инсульта составила 7,5% в группе апиксабана по сравнению с 7,9% в группе плацебо (ОШ 0,95, ДИ 0,80–1,11, $p=0,51$). Частота тяжелых кровотечений составила 1,3% на фоне приема апиксабана и 0,5% на фоне приема плацебо (ОШ 2,59, ДИ 1,50–4,46, $p=0,001$). Также в группе апиксабана чаще развивались смертельные (5 случаев на апиксабане по сравнению с 0 на плацебо) и внутрисердечные (0,6% для апиксабана и 0,2% для плацебо) кровотечения. Дополнительный анализ по разным подгруппам пациентов (прием только АСК или двойная антитромбоцитарная терапия, консервативная тактика лечения или реваскуляризация) не выявил новых результатов. Во всех подгруппах отмечалась значимо большая частота кровотечений при отсутствии эффективности апиксабана [9]. Ожидаемо апиксабан на фоне двойной антитромбоцитарной терапии вызывал больше кровотечений, чем на фоне одной АСК. Однако ни в одной группе не было показано снижения частоты сердечно-сосудистых исходов [10]. Таким образом, и апиксабан оказался непригодным для лечения обострения ИБС в качестве компонента терапии «двойного ингибирования». Стоит, однако, отметить, что апиксабан не продемонстрировал увеличения частоты ИМ, замеченного в исследованиях с дабигатраном [11].

Ривароксабан. Еще один ингибитор фактора свертывания крови Ха ривароксабан изучен у больных с обострением ИБС в исследовании II фазы ATLAS ACS-TIMI 46. Включен 3491 больной с ОКС в течение 7 дней после индексного приступа [12]. Приблизительно у 1/2 (52%) больных был диагностирован ИМ с подъемом сегмента *ST*, у 48% – ИМ без подъема *ST* или нестабильная стенокардия. Больных разделили на 2 группы в зависимости от приема антиагрегантов: 761 больной получал только АСК (1-я группа), 2730 больных получали комбинацию АСК с тианопиридины. В исследовании оценивались эффективность и безопасность приема ривароксабана в суточных дозах 5, 10 и 20 мг, принимаемых однократно или разделенных на два приема, по сравнению с плацебо. Длительность терапии составила 6 мес. Безопасность лечения оценивалась по частоте развития серьезных и несерьезных кровотечений (по классификации Thrombolysis In Myocardial Infarction – TIMI), а также кровотечений, потребовавших медицинских вмешательств. В анализ безопасности включались все больные, получившие хотя бы одну дозу ривароксабана. Эффективность лечения оценивалась по частоте развития комбинированной конечной точки, включающей повторный ИМ, инсульт, смерть или необходимость в проведении процедур реваскуляризации. Анализ эффективности проводился по «намерению лечить», т.е. в анализ включались все больные, исходно рандомизированные к приему ривароксабана или плацебо, независимо от того, получали ли они назначенное при рандомизации лечение.

Частота развития клинически значимых кровотечений на фоне терапии ривароксабаном достоверно и зависимо от дозы увеличивалась. Увеличение риска для 5 мг составило 2,21 (1,25–3,91), для 10 мг – 3,35 (2,31–4,87), для 15 мг – 3,60 (2,32–5,58) и для 20 мг – 5,06 (3,45–7,42). Повышение геморрагического риска отмечалось в обеих группах лечения по сравнению с приемом плацебо; ОШ 3,96 (1,40–11,23) в 1-й группе и 3,66 (2,54–5,27) – во 2-й. Ожидается чаще абсолютная частота клинически значимых кровотечений была выше у больных из 2-й группы. Однократный или двукратный прием лекарства не оказывал влияния на показатели безопасности терапии.

Частота первичной комбинированной конечной точки для оценки эффективности составила 5,6% для ривароксабана по сравнению с 7,0% для плацебо [ОШ 0,79 (0,60–1,05)], однако различия не достигали статистической достоверности ($p=0,1$). Эффективность ривароксабана зависела от совместного приема тиенопиридинов: в 1-й группе ОШ составило 0,53 (0,33–0,84), а во 2-й – 0,99 (0,9–1,42). Частота вторичной конечной точки, включившей в себя смерть, повторный ИМ и инсульт, была достоверно ниже в группе ривароксабана – 3,9% по сравнению с 5,5% [ОШ 0,69 (0,50–0,96), $p=0,027$].

С учетом результатов исследования II фазы было спланировано и проведено исследование III фазы ATLAS ACS-2-TIMI 51, в котором использовались низкие и средние дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день и 5 мг 2 раза в день) по сравнению с плацебо [13]. В исследование были включены 15 526 больных с ОКС, из них у 50,3% был диагностирован ИМ с подъемом сегмента ST, у 25,6% больных – ИМ без подъема ST и у 24% – нестабильная стенокардия. Практически все больные получали двойную антитромбоцитарную терапию (99% принимали АСК, 93% – тиенопиридины). Из исследования исключались больные с тяжелой сердечной (фракция выброса левого желудочка менее 40%) и почечной (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) недостаточностью, геморрагическим инсультом в анамнезе или перенесшим кровотечение из желудочно-кишечного тракта в течение последнего года. Если пациент получал двойную антитромбоцитарную терапию, дополнительным критерием исключения являлись ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе.

Средняя длительность лечения составила 13 мес. Частота прекращения приема исследуемого препарата не различалась между группами: 26,9% для ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день, 29,4% для ривароксабана в дозе 5 мг 2 раза в день и 26,4% для плацебо. Риск развития побочных эффектов (не связанных с кровотечением) также не различался. Частота повышения трансаминаз или билирубина составила 0,2% в каждой группе лечения.

Эффективность оценивали, используя комбинированную конечную точку, которая включала сердечно-сосудистую смертность, частоту развития повторного инфаркта и инсульта (ишемического, геморрагического или неустановленного генеза). Частота ее развития была достоверно ниже на фоне ривароксабана по сравнению с плацебо и составила 8,9 и 10,7% соответственно [ОШ 0,84 (0,74–0,96), $p=0,008$]. Достоверные различия обнаружены для обеих доз ривароксабана: 9,1% для дозы 2,5 мг 2 раза в день ($p=0,02$), 8,8% для дозы 5 мг 2 раза в день ($p=0,03$) по сравнению с 10,7% в группе плацебо. При анализе частоты отдельных компонентов комбинированной первичной конечной точки установлено, что прием ривароксабана достоверно снижал сердечно-сосудистую смертность ($p=0,04$), частоту развития повторных инфарктов ($p=0,047$), но не влиял на риск инсульта ($p=0,25$).

Важным результатом исследования оказалось достоверное снижение сердечно-сосудистой, а главное, общей (!) смертности на фоне лечения ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день по сравнению с плацебо (2,9 и 4,5% соответ-

ственно, $p=0,002$), хотя прием препарата в этой дозе не оказывал влияния на частоту развития повторного ИМ. Прием ривароксабана в дозе 5 мг 2 раза в день не оказывал достоверного влияния на общую смертность, но снижал риск рецидива инфаркта. Этот результат очень важен с точки зрения оценки других исследований, в которых достигается снижение частоты ИМ, но такое снижение не трансформируется в снижение общей смертности, которая является своеобразным главным судьей в отношении эффективности вмешательства. Наиболее ярко это проявилось в исследовании DAPT, в котором при продлении двойной антитромбоцитарной терапии после стентирования более 1 года было обнаружено достоверное снижение частоты повторных ИМ, тромбозов стентов, но увеличение (хотя и незначительное) общей смертности [14].

На фоне ривароксабана повышалась частота развития крупных кровотечений (по классификации TIMI), не связанных с операцией коронарного шунтирования, и геморрагических инсультов. Частота крупных кровотечений составила 2,1% в группе ривароксабана по сравнению с 0,6% в группе плацебо ($p<0,001$), частота геморрагических инсультов – 0,6% по сравнению с 0,2% соответственно ($p=0,009$). Частота развития крупных кровотечений и геморрагических инсультов была ожидаемо выше, хотя и недостоверно, в группе больных, получающих ривароксабан в дозе 5 мг 2 раза в день, по сравнению с больными, получающими 2,5 мг 2 раза в день (2,4 и 1,8% соответственно, $p=0,12$).

Несмотря на увеличение геморрагического риска на фоне приема ривароксабана, риск развития смертельных кровотечений не различался между группами (0,3% для ривароксабана по сравнению с 0,2% для плацебо, $p=0,66$). При этом частота развития смертельных кровотечений была достоверно ниже на фоне приема низкой дозы ривароксабана – 0,1% для группы, получающей 2,5 мг 2 раза в день, по сравнению с 0,4% для группы, получающей 5 мг 2 раза в день ($p=0,04$). Частота развития геморрагических осложнений практически не различалась в зависимости от длительности терапии.

Таким образом, добавление низких доз ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) к стандартной двойной антиагрегантной терапии у больных, перенесших обострение ИБС, сопровождается снижением как сердечно-сосудистой (на 34%), так и общей смертности (на 32%). Иначе говоря, на сегодняшний день ривароксабан – единственный пероральный прямой ингибитор гемостаза, продемонстрировавший свою эффективность в группе перенесших обострение ИБС больных. Вслед за Европой данное показание зарегистрировано и в России. Важным моментом, который необходимо помнить при назначении этого лекарства, является тот факт, что дозы, назначаемые для профилактики инсультов у больных мерцательной аритмией (20 и 15 мг 1 раз в сутки), оказались неприменимыми для больных с ОКС, а доза 2,5 мг дважды в день (применяемая после ОКС) не предотвращает инсульты при мерцательной аритмии. Это значит, что развитие мерцательной аритмии при ОКС или развитие ОКС на фоне мерцательной аритмии является поводом для назначения варфарина, которому в этом случае нет альтернативы. Имеющиеся в некоторых международных рекомендациях указания, что при учете риска кровотечения прямые ингибиторы гемостаза могут быть даны и таким больным, опровергаются приведенными данными (табл. 1).

Тромбоз стента

Развитие интервенционных технологий ведения больных с ИБС сопровождается появлением новых ятрогенных состояний, требующих дополнительного контроля, профилактики и лечения. Одним из таких состояний является тромбоз стента (ТС), установленного ранее в коронарную артерию. Частота развития ТС колеблется от 0,5 до 3,1% в

зависимости от показаний для имплантации, типа стента, медикаментозного сопровождения и длительности наблюдения [15]. При этом в реальной клинической практике частота развития ТС может быть больше, чем в специально спланированных исследованиях [16]. Результаты лечения больных, у которых развился ТС в первые 30 дней после чрескожного коронарного вмешательства (по результатам метаанализа 23 исследований, объединившего данные более 10 тыс. эпизодов ТС), предсказуемо хуже [17]. Следствием ТС чаще всего является развитие ИМ, который протекает обычно достаточно тяжело и ведет к увеличению летальности. В третьем универсальном определении ИМ ТС выделен как ИМ типа 4b, т.е., по мнению экспертов, требует специального отдельного учета.

В настоящее время все ТС принято разделять по степени определенности и по времени возникновения по отношению к процедуре стентирования.

По степени определенности консенсусом от 2007 г. [18] их предложено разделить на **несомненный, возможный и вероятный ТС** (табл. 2).

Кроме того, консенсусом предложено по времени возникновения ТС разделять их на **ранний ТС**, среди которого выделяют острый (<24 ч) и подострый (24 ч – 30 сут) ТС, **поздний ТС** (31 день – 1 год) и **очень поздний ТС** (более чем через 1 год).

Такое деление имеет значение не только для статистики. Механизмы, лежащие в основе развития каждой разновидности ТС, отличаются.

Условно выделяют факторы, связанные с морфологией «леченой» атеросклеротической бляшки, и факторы, связанные с техникой проведения процедуры. Среди морфологических находок при аутопсии ранних тромбозов имеются основания в первую очередь обращать внимание на использование неоптимального размера, неправильное его позиционирование, краевую диссекцию, повреждение стента.

Риск развития раннего ТС. Наиболее мощным фактором риска развития оказалась преждевременная отмена клопидогрела, которая увеличивала риск возникновения раннего ТС в 36,5 раза (!), если это происходило в первые 30 дней.

Другими факторами риска раннего тромбоза оказались:

- использование меньшего, чем нужно, размера стента;
- прекращение приема клопидогрела после 30-го и после 180-го дня (в течение первого года после стентирования);
- онкология;
- стенозы 50% и более проксимальнее осложненной бляшки;
- степень восстановления кровотока по критериям TIMI<3;
- диссекция коронарной артерии;
- бифуркационное стентирование;
- снижение фракции выброса левого желудочка (<30%);
- периферический атеросклероз;
- наличие дистального по отношению к оложенной бляшке стеноза, превышающего 50%;
- проведение процедуры без предварительного приема АСК.

В то же время вклад каждого из перечисленных факторов хотя и является достоверным, но существенно меньше по сравнению с отменой клопидогрела. Иначе говоря, отсутствие адекватной защиты больного от проведенного хирургического лечения является главной причиной этого тяжелого осложнения.

Степень выраженности коронарного атеросклероза в целом также может быть значимым предиктором ТС, по крайней мере у больных с ОКБ без подъема ST [19]. Наиболее удобным способом регистрации такой распространенности является оценка результатов коронарной ангиографии с помощью шкалы SYNTAX.

Препарат	Доза, мг	Кровотечения	MACE (сердечно-сосудистая смерть + острый ИМ + ОНМК)	Фоновая терапия	Исследование
Дабигатран	0	2,2	3,8	АСК + клопидогрел	RE-DEEM [6]
	50×2	3,5	4,0		
	75×2	4,3	4,9		
	110×2	7,9	3,0		
	150×2	7,8	3,5		
Апиксабан	0	0,5	7,9	АСК + клопидогрел (в основном)	APPRISE 2 [9]
	2,5×2	1,3	7,5		APPRISE 1 [8]
	10×1	2,45	6,0		
	10×2	Остановлено из-за кровотечений			
	20×1	Остановлено из-за кровотечений			
Ривароксабан	0	0,6	10,7	АСК + клопидогрел	ATLAS ACS2 TIMI 51 [13]
	2,5×2	1,8	9,1		
	5×2	2,4	8,8		
	10×1	12,2	3,4		ATLAS ACS-TIMI 46 [12]
	15×1	12,3	6,3		
	20×1	16,0	6,0		

Примечание. MACE – значимые коронарные события, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Степень определенности	Критерии
Несомненный ТС	<p>Сочетание ангиографического или патологоанатомического подтверждения частичной или полной окклюзии в зоне стентирования и по крайней мере один из критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • острая ишемия (боль и/или ЭКГ); • типичная динамика биомаркеров некроза (в соответствие с третьим универсальным определением ИМ). <p>Для неокклюзирующего тромбоза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • внутрикоронарный тромбоз, определенный как некальцифицированный дефект наполнения, или просветление на фоне контрастного вещества (зарегистрированное в нескольких проекциях), или задержка контраста в просвете, или видимая эмболия внутрисосудистым содержимым. <p>Для окклюзирующего тромбоза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • кровоток TIMI 0 или TIMI 1 в области стентирования или проксимальнее области стентирования; • расположенный внутри стента или проксимальнее, до отхождения ближайшей к стенту боковой ветви (или до «впадения» боковой ветви в основную артерию, если стент расположен там); • патологоанатомическое подтверждение; • ТС на аутопсии; • морфологически подтвержденный тромб, извлеченный при тромбэктомии
Возможный ТС	<ul style="list-style-type: none"> • Любая необъяснимая смерть менее чем через 30 дней после стентирования; • ИМ в артерии, соответствующей зоне имплантации стента, если другие причины инфаркта не установлены
Вероятный ТС	<ul style="list-style-type: none"> • Любая необъяснимая смерть через 30 дней и позже после стентирования

Фактор риска	Баллы
Наличие и тип ОКС	ОКС без отклонений ST – +1 ОКС с депрессией или транзиторной элевацией ST – +2 ОКС с подъемом ST – +4
Курение	+1
Инсулинозависимый диабет	+2
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	+1
Исходный уровень тромбоцитов	<250 – 0 250–400 – +1 >400 – +2
Отсутствие премедикации гепарином	+1
Аневризма или изъязвление коронарной артерии	+2
Исходный кровоток TIMI 0/1	+1
Результирующий кровоток TIMI <3	+1
Число леченых сосудов	1 сосуда – 0 2 сосуда – +1 3 сосуда – +2

Риск развития позднего тромбоза. Анализ морфологических находок у больных с поздними тромбозами показал, что одним из основных факторов, вероятно, ведущих к ТС, является недостаточная степень эндотелизации стента (менее 70%), которая ассоциирована с развитием поздних ТС и увеличивает риск их развития в 9 раз [20]. Поздние и очень поздние тромбозы чаще встречаются после стентирования больных по поводу острого ИМ по сравнению со стентированием больных со стабильной ИБС [21]. Еще одним фактором, увеличивающим вероятность ТС, является повреждение (перелом) стента. При аутопсии больных с ТС обнаружено, что морфологически имеются различия, связанные с типом лекарственного покрытия. Так, при тромбозе стента, покрытого паклитаксолом, наблюдается увеличение фибринового компонента, а при имплантации стента, покрытого сиролимусом, – более выраженные признаки воспаления (реакция, указывающая на гиперчувствительность ткани к сиролимусу). При этом частота ТС у больных, которым имплантированы разные типы стентов, не различается.

В Голландском регистре ТС [22] среди 21 009 стентированных больных были зарегистрированы 437 больных, у которых развился ТС. Наибольшее число ТС происходит в первые 30 дней от процедуры. При этом соотношение ранних и поздних тромбозов примерно составляет 1:2.

Для систематизации всех факторов риска ТС выделяют факторы, ассоциированные с состоянием больного, стентированным атеросклеротическим повреждением, с особенностями и осложнениями процедуры чрескожного коронарного вмешательства и проблемами дальнейшего лечения [23].

Предложено также подсчитывать риск ТС с помощью специального калькулятора [24]. Факторы риска из табл. 3 выражены в баллах.

Сумма баллов от 1 до 6 соответствует низкому риску (примерно 1,4% в течение первого года после стентирования), от 7 до 9 – промежуточному (3,06%), 10 и более баллов – высокому (9,18%).

Очевидно, что чем выше риск развития ТС, тем более активными должны быть вмешательства по его предотвращению. В этой связи одним из важнейших факторов является также возможность следовать предписанному режиму приема лекарств. Видимо, в некоторых случаях также следует признать целесообразным отказ от проведения стентирования, если риск ТС становится неприемлемым.

Усиление антитромботического лечения

Активность антитромботического лечения можно увеличить двумя путями – использовать более активный антиагрегантный препарат (тикагрелор) для двойной антиагрегантной терапии либо дополнить стандартную антиагрегантную терапию прямым ингибитором гемостаза (ривароксабаном).

Первый подход рожден на основании данных исследования PLATO, показавшего уменьшение частоты ТС среди группы стентированных больных на фоне замены клопидогрела на тикагрелор 1,93% против 1,37% [25].

Эффективность второго подхода в отношении профилактики ТС была показана в исследовании ATLAS-TIMI 5 I [26]. Из 15 342 включенных в анализ в исследовании 9631 (63%) были подвергнуты стентированию. Дополнение стандартного лечения ривароксабаном кроме эффективной профилактики коронарной смерти и нефатального ИМ снижало частоту ТС с 1,9 до 1,5% и смертность в группе больных, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству.

Таким образом, сегодня в руках кардиолога имеется целый спектр вмешательств, улучшающих выживание больных после обострения ИБС. Постепенно складывается технология ведения больных, основанная на минимизации рисков, связанных с активным лечением. Очевидным направлением дальнейших исследований следует считать изучение возможности замены двойной антиагрегантной терапии на комбинированную антиагрегантную-антикоагулянтную. В этой связи может быть интересно исследование WOEST, в котором изучали возможность исключения АСК из комбинированного лечения варфарином, клопидогрелом и АСК у тех, кому провели стентирование и у кого были показания для непрямого антикоагулянта [27]. Оказалось, что уменьшение интенсивности антитромботического лечения за счет исключения из него АСК приводит не только к снижению геморрагического риска, что, в общем, согласуется со здравым смыслом, но и к уменьшению частоты комбинации исходов (смерть, ИМ, инсульт, реваскуляризация стентированного сосуда, ТС). Исследование косвенно свидетельствует в пользу того, что идея двойной антиагрегантной терапии в недалеком будущем вполне может трансформироваться в двухкомпонентную схему лечения, состоящую из антиагреганта и прямого перорального ингибитора гемостаза.

Литература/References

1. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338 (21): 1498–505.
2. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG et al. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Circulation* 2000; 102 (2): 149–56.
3. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011; 124 (5): 544–54.
4. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347 (13): 969–74.
5. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362 (9386): 789–97.
6. Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32 (22): 2781–9.
7. Douxfils J, Buckinx F, Mullier F et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2014; 3 (3): e000515.
8. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009; 119 (22): 2877–85.
9. Alexander JH, Lopes RD, James S et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365 (8): 699–708.
10. Hess CN, James S, Wojdyla DM et al. Apixaban Plus Mono versus Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndromes: Insights from the APPRAISE-2 Trial. *Circulation* 2014; 130 (Suppl. 2): A14643.
11. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78 (4): 707–17.
12. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374 (9683): 29–38.
13. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366 (1): 9–19.
14. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2014; 371 (23): 2155–66.
15. Reejhsinghani R, Lotfi AS. Prevention of stent thrombosis: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 93–106.
16. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *J Am Med Assoc* 2005; 293 (17): 2126–30.
17. Kohn CG, Kluger J, Azeem M, Coleman CI. Short-term consequences of angiographically-confirmed coronary stent thrombosis. *PLoS One* 2013; 8 (10): e77330.
18. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115 (17): 2344–51.
19. Yadav M, Genereux P, Palmerini T et al. SYNTAX score and the risk of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an AUCITY trial substudy. *Catheter Cardiovascular Interv* 2015; 85 (1): 1–10.
20. Finn AV, Joner M, Nakazawa G et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; 115 (18): 2435–41.
21. Otsuka F, Nakano M, Ladich E et al. Pathologic Etiologies of Late and Very Late Stent Thrombosis following First-Generation Drug-Eluting Stent Placement. *Thrombosis* 2012; 2012: 608593.
22. Van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (16): 1399–409.
23. Claessen BE, Henriques JP, Jaffer FA et al. Stent thrombosis: a clinical perspective. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7 (10): 1081–92.
24. Dangas GD, Claessen BE, Mehran R et al. Development and validation of a stent thrombosis risk score in patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5 (11): 1097–105.
25. Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H et al for the P.S.G. Stent Thrombosis With Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes: An Analysis From the Prospective, Randomized PLATO Trial. *Circulation* 2013; 128 (10): 1055–65.
26. Gibson CM, Chakrabarti AK, Mega J et al. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (4): 286–90.
27. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381 (9872): 1107–15.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бражник Виктория Алексеевна – канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ ГКБ №51

Затеищikov Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф., рук. первичного сосудистого отделения ГБУЗ ГКБ №51. E-mail: dz@bk.ru

Догоспитальное назначение тикагрелора у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* (реферат)

Prehospital appointment of ticagrelor in patients with myocardial infarction and *ST* segment elevation (abstract)

В настоящее время общепризнанно, что выполнение чрескожных вмешательств на коронарных артериях (ЧКВ) предусматривает обязательное назначение двойной антитромбоцитарной терапии, включающей аспирин и один из блокаторов рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов к аденозиндифосфату. Это касается как больных со стабильной стенокардией, так и больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента *ST* (ОКСп*ST*). У «острых» больных с максимальным риском повторных ишемических осложнений применение более активных блокаторов P2Y₁₂ (тикагрелора, прасугрела или кангрелора) ассоциировалось с лучшей клинической эффективностью, в том числе с меньшей частотой тромбозов стентов по сравнению с клопидогрелом [1–4]. Преимущества перечисленных препаратов были продемонстрированы при их назначении в условиях стационара. До настоящего времени целесообразность догоспитального назначения препаратов данной группы изучена не была.

Возможность догоспитального назначения антитромботических препаратов пациентам, которым в последующем проводится первичное ЧКВ, была продемонстрирована для блокатора гликопротеина IIb/IIIa абциксимаба. Введение этого препарата на этапе скорой медицинской помощи (СМП) ассоциировалось с меньшей частотой ишемических осложнений. Кроме того, у таких пациентов при проведении коронароангиографии (КАГ) перед ЧКВ чаще выявлялся кровоток ТИМІ 3 [5]. В дальнейшем полученные результаты были подтверждены в серии исследований с блокаторами гликопротеина IIb/IIIa [6, 7]. Наибольшие преимущества получали те пациенты, которые поступали в стационар максимально быстро от момента появления симптомов, наименьшие – пациенты с низким риском ишемических осложнений [8, 9].

Догоспитальное назначение клопидогрела пациентам с ОКСп*ST* также ассоциируется со снижением риска тромботических осложнений без значимого увеличения риска кровотечений [10–12]. Однако эффективность даже раннего назначения клопидогрела может быть ограничена как замедленным началом действия препарата, так и вариабельностью его антиагрегантного эффекта.

В то же время ингибиторы рецепторов P2Y₁₂ следующего поколения эффективно блокируют агрегационную активность тромбоцитов менее чем через час после приема. Этот период времени примерно соответствует длительности транспортировки пациента до рентгеноперационной [13, 14].

Тикагрелор – прямой ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, которому не требуется предварительная активация в печени, поэтому этот препарат работает быстрее тиенопиридинов. Пероральный прием нагрузочной дозы тикагрелора (180 мг) приводит к более быстрому и сильному ингибированию агрегации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом. По данным фармакокинетического исследования ONSET/OFFSET, через 30 мин после приема тикагрелора в комбинации с аспирином 75–100 мг происходит снижение агрегационного ответа на 20 мкг, аденозиндифосфата – на 41%, через 1 ч – на 79%, через 2 ч – на 88%.

Для сравнения: соответствующие показатели после приема 600 мг клопидогрела в комбинации с аспирином составляют 8,23 и 38%, аспирина и плацебо – в пределах 10–15% [15].

С другой стороны, есть данные, свидетельствующие о том, что максимальный эффект тикагрелора и прасугрела у пациентов с ОКСп*ST* может наступать только через несколько часов от приема нагрузочной дозы препаратов [16]. Учитывая стремление врачей максимально сократить время до первичного ЧКВ, чаще всего пациенты получают нагрузочную дозу тикагрелора за 20–30 мин до процедуры. В случае ОКСп*ST* этого может оказаться недостаточно: в момент вмешательства еще не достигнута максимальная степень подавления агрегации тромбоцитов. В качестве возможного механизма этого явления авторы цитируемой работы рассматривают нарушение всасывания тикагрелора: интенсивная боль вызывает гиперактивацию симпатической нервной системы, вазоконстрикцию и нарушения перистальтики кишечника. Возможно, более раннее назначение тикагрелора (на догоспитальном этапе) позволило бы преодолеть задержку всасывания препарата и создало бы более высокую концентрацию лекарства в крови к моменту проведения эндоваскулярного вмешательства.

Основной целью исследования ATLANTIC [17, 18] была проверка гипотезы, согласно которой догоспитальное назначение тикагрелора будет способствовать улучшению реперфузии инфарктсвязанной артерии без повышения риска побочных эффектов у больных с ОКСп*ST*, госпитализируемых для выполнения первичного ЧКВ.

Дизайн исследования

ATLANTIC – двойное слепое контролируемое международное исследование IV фазы. В исследование включались пациенты с ОКСп*ST*, которым планировалось проведение первичного ЧКВ. Пациенты рандомизировались в 2 группы: 1-я – начало приема тикагрелора в нагрузочной дозе 180 мг на догоспитальном этапе; 2-я – начало приема тикагрелора в рентгеноперационной. Пациенты 1-й группы получали плацебо однократно в рентгеноперационной, а 2-й – на догоспитальном этапе СМП соответственно. В дальнейшем поддерживающая доза тикагрелора для всех пациентов составляла 90 мг 2 раза в сутки. В остальном все пациенты получали стандартную терапию (включая аспирин). Догоспитальное введение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa в целом не приветствовалось, но допускалось по усмотрению врача скорой помощи. Во время ЧКВ введение этих препаратов разрешалось как в рамках стандартной практики, так и в качестве «спасительной» процедуры в связи с тромботическим осложнением.

Длительность наблюдения составила 30 дней. Были запланированы 2 первичные конечные точки:

- 1) доля пациентов, у которых перед ЧКВ элевация сегмента *ST* не уменьшилась на 70% и более;
- 2) доля пациентов, у которых перед ЧКВ степень кровотока в инфарктсвязанной артерии не достигла ТИМІ 3.

Заранее были определены следующие вторичные конечные точки:

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики больных

Характеристика	Тикагрелор на догоспитальном этапе (n=909)	Тикагрелор в стационаре (n=953)
Средний возраст, лет	60,6±12,4	61,0±12,5
≥75 лет, n (%)	144 (15,8)	160 (16,8)
Женский пол, n (%)	173 (19,0)	196 (20,6)
Масса тела, кг	80,4±15,9	79,7±15,6
Индекс массы тела 30 кг/м ² и более, n (%)	177 (19,5)	178 (18,7)
Сахарный диабет, n (%)	115 (12,7)	138 (14,5)
<i>Индекс риска TIMI, n (%)</i>		
0–2	552 (60,7)	573 (60,1)
3–6	337 (37,1)	365 (38,3)
>6	20 (2,2)	15 (1,6)
Killip класс I, n (%)	819 (90,1)	862 (90,5)
<i>Первый контакт с медперсоналом, n (%)</i>		
Бригада СМП	689 (75,8)	723 (75,9)
Кабинет неотложной помощи до транспортировки с помощью СМП	220 (24,2)	229 (24,0)
<i>Инвазивные процедуры по поводу ИМ</i>		
КАГ, n (%)	890 (97,9)	937 (98,3)
Паховый доступ, n (%)	280 (31,5)	309(33,0)
Радиальный доступ, n (%)	604 (67,9)	625 (66,7)
Тромбоаспирация, n (%)	471 (51,8)	470 (49,3)
ЧКВ, n (%)	800 (88,0)	830 (87,1)
Со стентированием	760 (83,6)	776 (81,4)
Стент с лекарственным покрытием	467 (51,4)	479 (50,3)
Голометаллический стент	305 (33,6)	312 (32,7)
Без стентирования	40 (4,4)	54 (5,7)
Коронарное шунтирование	10 (1,1)	15 (1,6)
Отсутствие вмешательств	99 (10,9)	108 (11,3)

1) комбинированная конечная точка смерть/инфаркт миокарда (ИМ)/тромбоз стента/инсульт/экстренная реваскуляризация в течение 30 дней;

2) подтвержденный тромбоз стента в течение 30 дней;

3) «спасительное» введение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa в связи с тромботическим осложнением;

4) достижение нормализации кровотока в инфарктсвязанной артерии (TIMI 3) по окончании ЧКВ;

5) полный (≥70%) возврат к изолинии сегмента ST в течение 60 мин после ЧКВ.

Безопасность проводимой терапии оценивалась на основании регистрации таких событий, как большие кровотечения, жизнеугрожающие кровотечения и малые кровотечения в течение первых 48 ч или 30 сут после ЧКВ. В анализ не включали геморрагические осложнения, связанные с проведением операции коронарного шунтирования. Для оценки тяжести кровотечений использовался целый ряд шкал: PLATO, TIMI, STEEPLE, ISTH, GUSTO, BARC.

Анализ эффективности осуществлялся согласно принципу «по намерению лечить» с модификацией: оценка конечных точек проводилась у всех рандомизированных пациентов, принявших хотя бы одну дозу препарата. У этой же категории пациентов оценивалась безопасность проводимой терапии.

Часть пациентов (в пяти центрах) включались в фармакодинамическое субисследование (PRIVATE-ATLANTIC). У пациентов из обеих групп определялся индекс реактивности тромбоцитов, измеряемый по уровню фосфорилирования VASP (вазодилататорстимулированного фосфопротеина).

Результаты исследования ATLANTIC

С 2011 по 2013 г. в исследование были включены 1875 пациентов. Набор участников проводился в 102 подразделениях СМП, которые доставляли пациентов в 112 сосудистых центров 13 стран.

По **исходным характеристикам** сравниваемые группы практически не различались между собой, за исключением больных с высоким индексом риска TIMI>6, которых было несколько больше при догоспитальном назначении тикагрелора (табл. 1, 2).

Большинству пациентов КАГ проводилась радиальным доступом; ЧКВ было выполнено у 87,5% пациентов.

Медиана времени от момента появления симптомов до постановки диагноза ОКСпST составила 73 мин, от рандомизации до КАГ – 48 мин, медиана времени между приемом двух нагрузочных доз тикагрелора – 31 мин. Первую нагрузочную дозу тикагрелора получили практически все пациенты – более 99%, вторую – 95%. Большая часть пациентов получали в дальнейшем поддерживающую терапию тикагрелором – 85,6% и аспирином – 92,5%. Практически каждому третьему больному вводился ингибитор гликопротеина IIb/IIIa.

Таблица 2. Медикаментозная терапия включенных в исследование пациентов				
Характеристика	Тикагрелор на догоспитальном этапе (n=909)		Тикагрелор в стационаре (n=953)	
	абс.	%	абс.	%
<i>Исследуемый препарат</i>				
Первая нагрузочная доза	905	99,6	952	99,9
Вторая нагрузочная доза	864	95,0	908	95,3
Поддерживающая терапия	784	86,2	809	84,9
<i>Аспирин</i>				
Любой прием	898	98,8	938	98,4
Прием поддерживающей дозы	843	92,7	880	92,3
<i>Прочая антитромботическая терапия по поводу ОКСпST</i>				
Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa до ЧКВ	274	30,1	259	27,2
Парентеральные антикоагулянты за время госпитализации	791	87,0	851	89,3
Нефракционированный гепарин	607	66,8	654	68,6
Эноксапарин	247	27,2	253	26,5
Бивалирудин	175	19,3	190	19,9
Фондапаринукс	51	5,6	63	6,6
Один и более антикоагулянт за госпитализацию	274	30,1	286	30,0

Эффективность догоспитального назначения тикагрелора

По частоте первичных конечных точек разницы между группами выявлено не было. Так, доля пациентов, у которых степень элевации сегмента ST не снизилась на 70% и более к началу ЧКВ, была сопоставима в обеих группах (отношение шансов – ОШ 0,93; 95% доверительный интервал – ДИ 0,69–1,25; $p=0,63$). Доля пациентов, у которых к моменту начала ЧКВ не был восстановлен кровоток в инфарктсвязанной артерии (ТМІ 3), также не зависела от стратегии назначения тикагрелора (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,75–1,25; $p=0,82$).

Выявленные тенденции сохраняются при анализе в подгруппах, за исключением двух ситуаций.

У пациентов, получавших морфин, достижение косвенных признаков реперфузии в виде нормализации положения сегмента к моменту начала ЧКВ чаще регистрировалось в том случае, если тикагрелор назначался уже в стационаре (ОШ 1,493; 95% ДИ 0,954–2,331; p взаимодействия 0,005). В последующих работах проводилась попытка проанализировать возможные механизмы этого феномена [19, 20]. Было показано, что снижение антиагрегантной активности тикагрелора не зависит от наличия рвоты как побочного эффекта введения морфина, а также от опиатной зависимости пациентов. По-видимому, назначение морфина приводит к сосудистому спазму и нарушению всасывания тикагрелора. Также выдвигалась гипотеза, что получающие морфин пациенты в целом «тяжелее», что определяет большую адренергическую активацию, системную вазоконстрикцию и иные нарушения гемодинамики, что в итоге приводит к уменьшению висцерального кровотока и нарушению всасывания антиагрегантов.

У пациентов с явлениями острой сердечной недостаточности тяжелее Killip I к моменту начала ЧКВ объективные признаки достижения реперфузии (кровоток ТМІ 3 в инфарктсвязанной артерии) регистрировались чаще в случае более позднего приема тикагрелора (ОШ 4,167; 95% ДИ 1,189–14,493; p взаимодействия 0,0218).

Отсутствие снижения сегмента ST $\geq 70\%$ через час после ЧКВ регистрировалось у 42,5% пациентов группы догоспитального приема тикагрелора и у 47,5% пациентов группы позднего приема препарата ($p=0,055$). Частота достижения кровотока степени ТМІ 3 в инфарктсвязанной артерии через час после ЧКВ не различалась между группами ($p=0,34$).

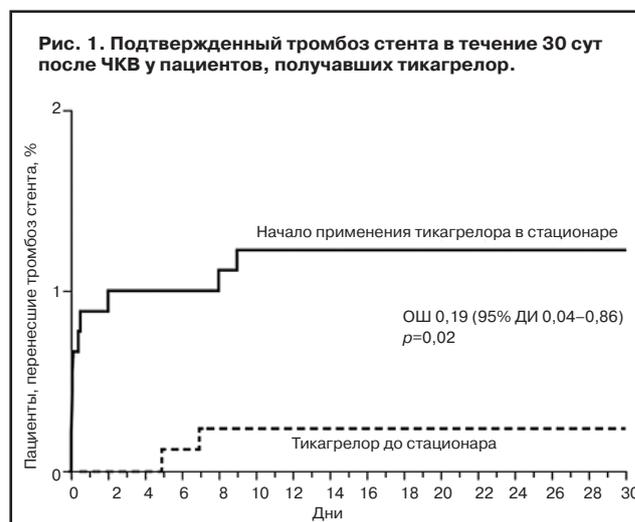
Значимых различий по частоте комбинированной конечной точки, объединяющей ишемические неблагоприятные

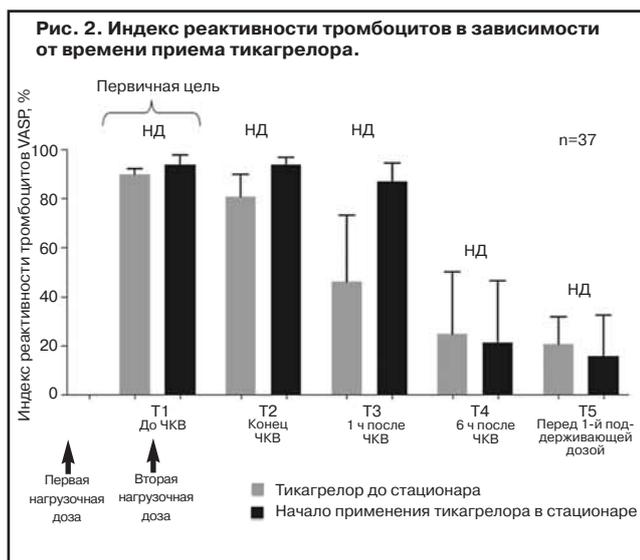
события (смерть, ИМ, инсульт, экстренная реваскуляризация, тромбоз стента), выявлено не было (4,5% в группе догоспитального приема тикагрелора против 4,4% в группе начала лечения в стационаре; ОШ 1,03; 95% ДИ 0,66–1,0; $p=0,9056$).

Тем не менее было продемонстрировано достоверное уменьшение количества тромбозов стентов у пациентов, получивших тикагрелор на догоспитальном этапе:

- 1) через 24 ч после ЧКВ подтвержденный тромбоз стента в группе догоспитального лечения выявлен не был, в группе стационарного начала лечения тромбоз был зарегистрирован у 0,8% пациентов (точный критерий Фишера – $p=0,008$);
- 2) в течение 30 дней после ЧКВ тромбоз стента был выявлен у 0,2% группы догоспитального приема тикагрелора и у 1,2% пациентов, получивших тикагрелор в рентгенооперационной ($p=0,02$; рис. 1).

Всего в группе раннего начала приема тикагрелора умерли 30 (3,3%) пациентов, в группе позднего начала лечения – 19 (2,0%), $p=0,08$. Практически все случаи фатальных исходов были связаны с кардиогенным шоком, разрывами разных структур сердца и его остановкой, а не с ишемическими или геморрагическими осложнениями. Авторы работы объясняют тенденцию в увеличении смертности в группе раннего начала лечения тикагрелором за счет некоторой неравномерности распределения «тяжелых» пациентов: в группе догоспитального начала





лечения несколько чаще встречались пациенты с высоким индексом риска TIMI (см. табл. 1).

Согласно данным фармакодинамического субисследования ($n=37$) индекс реактивности VASP достоверно не различался у пациентов, получивших тикагрелор на догоспитальном этапе или в стационаре, ни в одной из выбранных временных точек (непосредственно перед ЧКВ, по окончании ЧКВ, через 1 и 6 ч после эндоваскулярного вмешательства и перед приемом первой поддерживающей дозы). По-видимому, отсутствие достоверных различий определялось недостаточной статистической мощностью субисследования. Тем не менее через час после окончания ЧКВ индекс реактивности VASP был заметно ниже при раннем начале терапии тикагрелором (рис. 2). Возможно, более сильное подавление реактивности тромбоцитов у таких больных лежало в основе лучшей защиты от тромбоза стента.

Возможно, рафинированные условия клинического испытания, когда время до первичного ЧКВ было минимальным, привели к тому, что разница времени до приема тикагрелора между группами догоспитального и стационарного начала лечения была минимальна (медиана составила 41 мин). Скорее всего, в реальной клинической практике этот временной интервал будет значительно больше. Теоретически это позволило бы ожидать больше клинических преимуществ от догоспитального приема тикагрелора.

Безопасность догоспитального назначения тикагрелора

Частота больших кровотечений, не связанных с операцией коронарного шунтирования, была достаточно низкой на протяжении всего периода наблюдения и не различалась достоверно между группами (независимо от используемой шкалы оценки тяжести геморрагических осложнений). Так, частота больших кровотечений по шкале TIMI в течение 30 дней после ЧКВ была одинаковой в обеих группах и составила 1,3% ($p=0,91$); частота малых кровотечений также достоверно не различалась (2,5% в группе догоспитального приема тикагрелора против 2,6% в группе начала лечения в стационаре, $p=0,89$). Диагноз ОКСПСТ с высокой достоверностью предопределяет потребность в экстренном ЧКВ (в данном исследовании эндоваскулярное вмешательство было выполнено почти у 90% пациентов), большая часть пациентов после проведения КАГ все равно получают нагрузочную дозу блокаторов рецепторов тромбоцитов P2Y₁₂, поэтому догоспитальное назначение тикагрелора именно у этой категории пациентов не приводит к дополнительному повышению риска кровотечений.

Для сравнения у пациентов с входящим диагнозом ОКБ без подъема ST ЧКВ выполняется лишь в 30–60% случаев [21, 22], у многих этот диагноз вообще не подтверждается, поэтому догоспитальное назначение двойной антитромбоцитарной терапии в нагрузочной дозе может ассоциироваться с неоправданным увеличением риска кровотечений за счет тех пациентов, которым блокаторы рецепторов тромбоцитов P2Y₁₂ не показаны вовсе. Существующие рекомендации не одобряют предварительное (до ангиографии) назначение блокаторов рецепторов тромбоцитов P2Y₁₂ или гликопротеина IIb/IIIa.

Заключение

В многоцентровом рандомизированном двойном слепо-плацебо-контролируемом клиническом исследовании ATLANTIC прием первой дозы тикагрелора догоспитально по сравнению с началом его применения после быстрой доставки в стационар способствовал снижению частоты острого тромбоза стента после первичного ЧКВ без увеличения риска кровотечений. Вместе с тем подобный подход не оказывал существенного влияния на частоту успешной реперфузии миокарда до процедуры и совокупность неблагоприятных исходов заболевания в ближайший месяц.

Литература/References

- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.
- Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723–31.
- Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2330–41.
- Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013; 368:1303–13.
- Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895–903.
- Herrmann HC, Lu J, Brodie BR et al. Benefit of facilitated percutaneous coronary intervention in high-risk ST-segment elevation myocardial infarction patients presenting to nonpercutaneous coronary intervention hospitals. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 917–24.
- Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermaans T et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 537–46.
- Stone GW, Grines CL, Cox DA et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957–66.
- Ellis SG, Tøndera M, de Belder MA et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2205–17.
- Zeymer U, Arntz HR, Mark B et al. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. *Clin Res Cardiol* 2012; 101: 305–12.
- Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 2507–16 [Erratum, *JAMA* 2013; 309: 1461].
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294: 1224–32.
- Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLAtelet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1456–62.
- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013; 369: 999–1010.
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in pa-

- tients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009; 120: 2577–85.
16. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V et al. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 797–804.
 17. Montalescot G, Lassen JF, Hamm CW et al. Ambulance or in-catheterization laboratory administration of ticagrelor for primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: rationale and design of the randomized, double-blind Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery (ATLANTIC) study. *Am Heart J* 2013; 165: 515–22.
 18. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 371: 1016–27.
 19. Cohen MV, Downey JM. Combined cardioprotectant and antithrombotic actions of platelet P2Y₁₂ receptor antagonists in acute coronary syndrome: just what the doctor ordered. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19: 179–90.
 20. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I et al. Morphine Is Associated With a Delayed Activity of Oral Antiplatelet Agents in Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e001593; doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001593
 21. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949–3003.
 22. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2014; 35 (31): 2083-93; doi: 10.1093/eurheartj/ehu160
 23. Parodi G, Xanthopoulou I, Bellandi B et al. Ticagrelor crushed tablets administration in STEMI patients: the Mashed Or Just Integral Tablets of ticagrelOr (MOJITO) study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65 (5): 511–2; doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.056

МАТЕРИАЛ ПОДГОТОВЛЕН **А.Л. Комаровым** (д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. атеротромбоза НИИ кардиологии ФГБУ РКНПК) и **О.О. Шахматовой** (канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. атеротромбоза НИИ кардиологии ФГБУ РКНПК) по статье Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 371: 1016–27.

Перспективы персонализации применения новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий на основе оценки фармакокинетики

А.В.Крюков, Д.А.Сычев[✉], М.И.Савельева, А.В.Рябова, Е.С.Ильина, А.Ю.Юровский

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Статья посвящена актуальной проблеме применения новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий для вторичной профилактики инсульта. Терапевтический лекарственный мониторинг рассматривается как перспективный инструмент персонализации антикоагулянтной терапии, позволяющий предотвратить развитие осложнений, связанных с приемом НОАК.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, вторичная профилактика ишемического инсульта, новые оральные антикоагулянты, терапевтический лекарственный мониторинг.

[✉]dimasychev@mail.ru

Для цитирования: Крюков А.В., Сычев Д.А., Савельева М.И., Рябова А.В., Ильина Е.С., Юровский А.Ю. Перспективы персонализации применения новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий на основе оценки фармакокинетики. Consilium Medicum. 2015; 1: 41–43.

Prospects for personalized utilization of non-vitamin K anticoagulants based on the assessment of pharmacokinetics in patients with atrial fibrillation

A.V.Kryukov, D.A.Sychev[✉], M.I.Saveleva, A.V.Ryabova, E.S.Ilina, A.Yu.Yurovsky

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

The article is devoted to the actual problem of non-vitamin K anticoagulants application (NOAC) for secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Therapeutic drug monitoring is considered a promising tool for personalized anticoagulation that allows to prevent the development of complications associated with NOAC administration.

Key words: atrial fibrillation, secondary prevention of ischemic stroke, non-vitamin K anticoagulants, therapeutic drug monitoring.

[✉]dimasychev@mail.ru

For citation: Kryukov A.V., Sychev D.A., Saveleva M.I., Ryabova A.V., Ilina E.S., Yurovsky A.Yu. Prospects for personalized utilization of non-vitamin K anticoagulants based on the assessment of pharmacokinetics in patients with atrial fibrillation. Consilium Medicum. 2015; 1: 41–43.

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции составляет 1–2%, и этот показатель, вероятно, увеличится в ближайшие 50 лет [1, 2]. Распространенность ФП увеличивается с возрастом – от 0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте 80 лет [3–5].

Риск развития ФП на протяжении жизни составляет около 25% в возрасте после 40 лет [6]. ФП ассоциируется с увеличением смертности, частоты инсульта и других тромбоэмболических осложнениях, сердечной недостаточности и госпитализации, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и дисфункцией левого желудочка. Одним из наиболее значимых осложнений является инсульт. В Фремингемском исследовании наблюдается рост процента риска инсульта, связанного с ФП, с 1,5% в возрастной группе от 50 до 59 лет до 23,5% в возрастной группе от 80 до 89 лет [7]. Данный подтип характеризуется тяжелым течением, с высоким риском ранних и поздних рецидивов тромбоэмболии и высокой смертностью [8, 9]. Риск смерти у больных с инсультом, связанным с ФП, в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза. Риск раннего рецидива эмболии при кардиоэмболическом инсульте колеблется от 1 до 22%. Смертность у пациентов с рецидивирующей эмболией в 2 раза выше по сравнению с остальными пациентами (70,8% vs 24,4%) [10].

Важно знать факторы риска, связанные с ранним рецидивом эмболии при кардиоэмболическом инсульте, так как пациенты, имеющие эти факторы риска, требуют раннего начала лечения и должны находиться под строгим медицинским контролем. По данным A.Arboix и соавт., наличие ФП повышает вероятность повторного кардиоэмболического инсульта более чем в 4 раза [11].

Для стратификации риска инсульта и тромбоэмболии у пациентов с ФП используется шкала CHA2DS2-VASc, которая включает наиболее распространенные в повседневной клинической практике факторы риска. Вероятность инсульта и системных тромбоэмболий прогрессивно возрастает с увеличением количества факторов риска, поэтому сумма баллов по шкале 2 и более является абсолютным показанием к проведению антикоагулянтной терапии.

Варфарин

Для профилактики инсульта у пациентов с ФП на протяжении десятилетий оставалось стандартом применение оральное антикоагулянта варфарина, антагониста витамина К. Варфарин высокоэффективен для пациентов с ФП, уменьшает частоту возникновения инсульта более чем на 60% по сравнению с плацебо и почти на 40% по сравнению с ацетилсалициловой кислотой [12]. Ежегодная частота кровотечений в группах пациентов, получающих варфарин, составляет 1,3%. К ним относится частота внутривен-

репных кровоизлияний, которая составляет 0,3% в группе варфарина [13]. Варфарин – недорогой препарат с разработанным стандартизированным лабораторным мониторингом и антидотом на случай развития чрезмерного антикоагулянтного эффекта. Тем не менее для него существует несколько ограничений, включая очень узкий терапевтический диапазон, который трудно поддерживать из-за многочисленных лекарственных и пищевых взаимодействий, что требует частого мониторинга такого показателя, как Международное нормализованное отношение (МНО) для коррекции дозы. Важно отметить, что эффективность и безопасность терапии варфарином зависит от показателя TTR (время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне), который должен составлять 70% и более [14]. Однако таких значений TTR не удается достичь даже в крупных клинических исследованиях, где максимальные значения не превышали 65%.

Новые оральные антикоагулянты

Проблемы, связанные с применением антагонистов витамина К, явились стимулом к созданию препаратов, которые могли бы стать альтернативой применению данной группы антикоагулянтов для профилактики тромбэмболических осложнений у пациентов с клапанной ФП. На сегодняшний день такой альтернативой в ряде случаев являются так называемые новые оральные антикоагулянты (НОАК), относящиеся к ингибиторам IIa и Xa факторов свертывания. К преимуществам НОАК по сравнению с варфарином относятся: отсутствие необходимости в подборе дозы (есть необходимость в коррекции дозы при нарушениях функции почек), рутинного лабораторного контроля (за исключением некоторых клинических ситуаций), меньшая частота клинически значимых взаимодействий с лекарственными средствами по сравнению с варфарином [15]. При проведении крупных рандомизированных клинических исследований НОАК по показателям эффективности и безопасности превосходили или были сравнимы с варфарином.

Одной из важнейших областей применения ингибиторов IIa и Xa факторов свертывания является профилактика инсульта у больных с ФП. Малоизученной остается проблема вторичной профилактики инсульта у данной категории больных. Общепринятых рекомендаций по возобновлению антикоагулянтной терапии после перенесенного ишемического инсульта не существует [16]. На данный момент опубликованы результаты клинических исследований, в которых у больных с ФП и кардиоэмболическим инсультом проводилось лечение НОАК и предполагается возможность безопасного использования данной группы препаратов в первые дни после инсульта, однако подчеркивается необходимость дальнейшего изучения этой проблемы [17]. Сложности применения НОАК в острый период инсульта могут быть обусловлены возможным изменением фармакокинетики этих препаратов у данной категории больных. Дабигатран, ривароксабан и апиксабан, зарегистрированные на территории Российской Федерации, являются представителями группы НОАК и относятся к ингибиторам IIa и Xa факторов свертывания соответственно. Апиксабан и ривароксабан являются субстратами CYP3A4 и P-гликопротеина, дабигатран не метаболизируется системой цитохрома P450, но также является субстратом P-гликопротеина, который кодируется геном MDR1. Различные генотипы по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1 ассоциируются с разной активностью P-гликопротеина, что может оказывать влияние на фармакокинетические параметры апиксабана и дабигатрана.

Известно, что при инсульте развивается системный воспалительный ответ, обусловленный активным синтезом провоспалительных цитокинов [18], которые в свою очередь способны изменять фармакокинетику препаратов за

счет влияния на систему цитохрома P450 и активность P-гликопротеина [19]. Также на фармакокинетические параметры у больных с инсультом оказывает влияние изменение гемодинамики и объема циркулирующей крови вследствие активной инфузионной терапии. Для некоторых НОАК (в частности, дабигатрана) установлена прямая корреляция между концентрацией препарата в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного эффекта и, соответственно, риском кровотечения. Существуют результаты исследований, свидетельствующие о повышении показателей безопасности при проведении мониторинга концентрации дабигатрана в плазме крови [20]. Таким образом, получение данных об особенностях фармакокинетики НОАК у пациентов с ФП и кардиоэмболическим инсультом поможет разработать алгоритм дозирования у данной категории больных.

Теоретической базой фармакокинетических исследований НОАК являются ранее проведенные исследования, установившие ассоциации между фармакокинетическими, фармакогенетическими маркерами и клинической эффективностью, профилем безопасности при применении лекарственных средств из группы антикоагулянтов, применяемых для первичной и вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта. Это прежде всего отечественные и зарубежные работы по фармакогенетике антикоагулянта из группы антагониста витамина К варфарина. На основе этих исследований разработаны и валидизированы алгоритмы персонализации применения варфарина для первичной и вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП, что повышает эффективность и безопасность лечения. Это является теоретической предпосылкой к разработке подобного подхода и для НОАК.

Терапевтический лекарственный мониторинг

Для наиболее достоверной оценки клинических параметров возникает необходимость выбора оптимальных лабораторных методик терапевтического лекарственного мониторинга НОАК [21]. В настоящее время в данной области идет активный поиск, в том числе рассматривается возможность определения полного протромбинового времени (для ингибиторов Xa фактора), активированного частичного тромбoplastинового времени (для ингибитора IIa фактора) [22]. Однако данные лабораторные показатели являются косвенными, основанными на коагуляционных параметрах крови, требуют долговременной проверки, и их разработка невозможна без подтверждения с помощью прямого метода определения концентрации.

Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в настоящее время широко используется для детектирования и мониторинга концентраций лекарственных препаратов в крови человека, так как обладает высокой селективностью и чувствительностью [23]. Разработка и валидация методики количественного определения НОАК с помощью ВЭЖХ должна помочь выявить зависимость частоты возникновения побочных эффектов от концентрации препаратов, правильно выбрать схему лечения, определить новые свойства препаратов, обозначить возможные взаимодействия с пищей и другими лекарственными средствами, помочь в разработке адекватных антидотов, оценить использование препаратов у пациентов с нарушением функции почек, выявить возможность применения препаратов у пожилых пациентов, ответить на вопрос об использовании препаратов в терапии ФП [24]. Терапевтический лекарственный мониторинг препаратов из группы НОАК методом ВЭЖХ позволит повысить эффективность и безопасность применения данных препаратов в условиях реальной клинической практики.

Литература/References

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516–21.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–5.
3. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119–25.
4. Heeringa J, Van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and life time risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–53.
5. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1534–9.
6. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Life time risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042–6.
7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–8.
8. Murtagh B, Smalling RW. Cardioembolic stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8: 310–6.
9. MacDougall NJJ, Amarasinghe S, Muir KW. Secondary prevention of stroke. *Expert Rev Neurother* 2009; 7: 1103–15.
10. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons J, Oliveres M. Predictive clinical factors of in-hospital mortality in 231 consecutive patients with cardioembolic cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 8–13.
11. Arboix A, Alió J. Cardioembolic Stroke: Clinical Features, Specific Cardiac Disorders and Prognosis. *Curr Cardiol Rev* 2010; 6: 150–61.
12. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.
13. Atrial Fibrillation Investigators. Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation Study; Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Study; Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study; Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Study. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation (published correction appears in *Arch Intern Med* 1994; 154: 2254). *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449–57.
14. Guidelines for the management of atrial fibrillation. ESC 2012.
15. Practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. EHRA 2013.
16. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, ACCX 2012. / Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA, ASSKh 2012. [in Russian]
17. Shibazaki K, Kimura K, Aoki J et al. Early initiation of new oral anticoagulants in acute stroke and TIA patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 2013; 331 (1–2): 90–3.
18. Doll DN, Barr TL, Simpkins JW. Cytokines: their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets. *Aging Disease* 2014; 5 (5): 294–306.
19. House RV, Descotes J. Cytokines in human health immunotoxicology, pathology, and therapeutic applications. 2007.
20. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. 2014.
21. Samama MM, Guinet C, Le Flem L. Do new oral anticoagulants require laboratory monitoring? The clinician point of view. *Thromb Res* 2012; 130 (Suppl. 1): s88–9.
22. Mani H, Herth N, Kasper A. Point-of-care coagulation testing for assessment of the pharmacodynamic anticoagulant effect of direct oral anticoagulant. *Ther Drug Monit* 2014; 36 (5): 624–31.
23. Delavenne X, Moracchini J, Laporte S et al. UPLC MS/MS assay for routine quantification of dabigatran – a direct thrombin inhibitor – in human plasma. *J Pharm Biomed Anal* 2012; 58: 152–6.
24. Sobieraj-Teague M, O'Donnell M, Eikelboom J. New anticoagulants for atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35 (5): 515–24.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крюков Александр Валерьевич – аспирант каф. клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО

Сычев Дмитрий Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: dimasychev@mail.ru

Савельева Марина Ивановна – д-р мед. наук, проф., каф. клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО, вед. науч. сотр. группы клинко-фармакологических технологий НИЦ ГБОУ ДПО РМАПО

Рябова Анастасия Владиславовна – науч. сотр. группы клинко-фармакологических технологий НИЦ ГБОУ ДПО РМАПО

Ильина Екатерина Сергеевна – науч. сотр. группы клинко-фармакологических технологий НИЦ ГБОУ ДПО РМАПО

Юровский Артем Юрьевич – науч. сотр. группы клинко-фармакологических технологий НИЦ ГБОУ ДПО РМАПО

Подходы к выбору статина для лечения пациентов в амбулаторной практике

О.Д.Остроумова^{✉1,2}, В.А.Дудаев¹, Г.Н.Щукина¹

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье представлен алгоритм обследования больного для решения вопроса о назначении статинов для лечения дислипидемии и атеросклероза. Приведены критерии эффективности терапии статинами. Рассмотрены преимущества аторвастатина и розувастатина. Обсуждается выбор статина для лечения отдельных групп пациентов с учетом изменений в липидном спектре крови.

Ключевые слова: дислипидемия, атеросклероз, аторвастатин, розувастатин, генерики.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Дудаев В.А., Щукина Г.Н. Подходы к выбору статина для лечения пациентов в амбулаторной практике. Consilium Medicum. 2015; 1: 44–49.

Approaches to the choice of a statin to treat patients on an outpatient basis

O.D.Ostroumova^{✉1,2}, V.A.Dudaev¹, G.N.Schukina¹

¹ A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

The paper presents an algorithm of examination of the patient to decide on the appointment of statins for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. The criteria of the effectiveness of statin therapy. The advantages of atorvastatin and rosuvastatin. We discuss the choice of a statin for the treatment of selected patients with changes in blood lipid spectrum.

Key words: dyslipidemia, atherosclerosis, atorvastatin, rosuvastatin, generics.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Dudaev V.A., Schukina G.N. Approaches to the choice of a statin to treat patients on an outpatient basis. Consilium Medicum. 2015; 1: 44–49.

Согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V пересмотр, 2012 г.) ключевым для решения вопроса о необходимости назначения статинов является определение риска развития осложнений [1]. В России и в европейских странах выделяют 4 категории риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий риск [1].

К категории очень высокого риска относятся [1]:

- больные с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или симптомным атеросклерозом периферических артерий, ишемическим инсультом, подтвержденными соответствующими диагностическими методами;
- пациенты с сахарным диабетом типа 2 либо больные с сахарным диабетом типа 1 и повреждением органов-мишеней (микроальбуминурия);
- пациенты с хронической почечной недостаточностью и явлениями почечной недостаточности от умеренной до тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м²);
- пациенты с 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE 10% и более. Этим больным необходимо изменить образ жизни и сразу начать медикаментозную гиполипидемическую терапию (независимо от уровня холестерина липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП) [1].

К категории высокого риска относятся пациенты с любым из следующих состояний [1]:

- хотя бы один выраженный фактор риска, например общий ХС (ОХС) >8 ммоль/л либо тяжелая артериальная гипертензия (АГ);
- сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE 5% и более и менее 10%.

Таким пациентам необходимо изменить образ жизни и начать медикаментозную гиполипидемическую терапию (независимо от уровня ХС ЛПНП) [1].

К категории умеренного риска относятся пациенты с риском по шкале SCORE 1% и более и менее 5% [1].

Большинство людей среднего возраста в популяции относятся к этой группе. Именно у них чаще всего возможна либо переоценка, либо недооценка сердечно-сосудистого риска. Поэтому именно у этих пациентов необходимо прежде всего убедиться, что у них действительно умеренный риск развития осложнений, а не высокий. С этой целью [1]:

- необходимо принять во внимание другие факторы, такие как преждевременное развитие сердечно-сосудистых заболеваний в семье пациента, низкий уровень физической активности, абдоминальный тип ожирения (окружность талии у мужчин более 94 см, у женщин – более 80 см), низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышенные уровни триглицеридов (ТГ), высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), липопротеида (а) – ЛП(а), аполипопротеида В – АпоВ;
- в этой группе в первую очередь показано проведение дополнительных инструментальных методов обследования для выявления атеросклероза, протекающего без клинических проявлений.

Неинвазивные инструментальные методы выявления атеросклероза, протекающего без клинических проявлений, включают в себя [1]: ультразвуковое определение толщины интимы–медии (ТИМ) сонных артерий; выявление атеросклеротических бляшек в сонных артериях; определение жесткости сосудистой стенки с помощью таких параметров, как лодыжечно-плечевой индекс и скорость пульсовой волны; определение коронарного кальция методом мультиспиральной компьютерной томографии.

Наиболее доступным и распространенным в клинической практике является ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий. Кого из больных с умеренным риском следует направлять на УЗИ сонных артерий [1]:

Возраст, лет	Мужчины, мм	Женщины, мм
<40	<0,7	<0,7
40–50	<0,8	<0,8
>50–60	<0,9	<0,8
>60	<0,9	<0,9

- 1) женщин старше 50 лет, мужчин старше 45 лет;
- 2) женщин моложе 50 лет и мужчин моложе 45 лет, если у них имеется либо АГ, либо ОХС>5,2 ммоль/л.

Пороговые величины ТИМ сонных артерий [1] приведены в табл. 1.

Превышение указанных значений ТИМ для каждой возрастной группы следует рассматривать как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений.

Наличие же атеросклеротических бляшек в сонных артериях при проведении УЗИ *автоматически переводит больного в категорию высокого риска* (изменить образ жизни и начать медикаментозную гиполипидемическую терапию независимо от уровня ХС ЛПНП).

Из биохимических дополнительных факторов риска очень важен уровень ХС ЛПВП [1]. Уровень ХС ЛПВП введен в шкалу SCORE отдельно для женщин и мужчин, что дает возможность более точно оценить риск пациента в зависимости от этого показателя ([1], рис. 4, 5). Добавление значения уровня ХС ЛПВП существенно изменяет уровень риска в обе стороны – при низком значении ХС ЛПВП риск значительно повышается, а при повышенном значении ХС ЛПВП, наоборот, риск осложнений снижается [1].

Из нелипидных биохимических маркеров важное значение имеет определение уровня СРБ с помощью высокочувствительного метода (вчСРБ). При его повышении и при наличии других факторов риска (более одного) общий риск развития сердечно-сосудистых осложнений увеличивается, и мы должны отнести больного к более высокой категории риска. В табл. 2 приведены значения нормы для дополнительных биохимических маркеров [1].

Показатель	Уровни нормальных значений	Класс и уровень доказательности
ЛП(а)	≤50,0 мг/дл – для лиц умеренного и низкого риска <30 мг/дл – для лиц высокого и очень высокого риска	IIa (C)
АпоВ	<80,0 мг/дл – для лиц высокого и очень высокого риска <100,0 мг/дл – для лиц умеренного и низкого риска	I (C)
АпоВ-100/АпоА	<1	IIa (B)
ЛП-ФЛА2	<210,0 нг/мл	IIb (C)
вчСРБ	<2 г/л	IIa (B)

Примечание. ЛП-ФЛА2 – липопротеид-ассоциированная фосфолипаза 2.

Риск, %	Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л				
	<1,8	1,8–2,4	2,5–3,9	4,0–4,8	≥4,9
<1 – Низкий					
≥1 и <5 – Умеренный					
≥5 и <10 – Высокий					
≥10 – Очень высокий					

- Лечение не требуется.
- Изменить образ жизни.
- Изменить образ жизни, начать липидснижающую терапию, если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут.
- Изменить образ жизни и начать липидснижающую терапию.
- Изменить образ жизни и сразу начать липидснижающую терапию.

Примечание. У больных с ОКС терапия статинами назначается в течение первых 4 дней пребывания в стационаре вне зависимости от уровня ХС ЛПНП.

Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. 2012 г.

Следовательно, больной умеренного риска должен переводиться в категорию высокого риска (с обязательным назначением статинов) в случаях, если:

- УЗИ сонных артерий выявило наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях;
- тестирование по шкале SCORE с учетом уровня ХС ЛПВП выявило риск развития осложнений более 5%;
- имеется повышенный уровень вчСРБ плюс более одного из других факторов риска (клинических, биохимических, инструментальных).

Если же комплексное обследование пациента все-таки позволяет отнести его к категории умеренного риска, то в обязательном порядке ему следует рекомендовать изменить образ жизни, а медикаментозная липидснижающая терапия назначается не сразу, а только в том случае, если на фоне немедикаментозной терапии уровень ХС ЛПНП остается более 2,5 ммоль/л [1]. У пациентов из группы *умеренного риска* целевой уровень ХС ЛПНП составляет менее 3,0 ммоль/л (класс IIa C) [1].

К категории низкого риска относятся пациенты с риском по шкале SCORE менее 1%. Это, как правило, лица молодого возраста безотягощенной наследственности и в большинстве случаев не нуждающиеся в проведении специальных дополнительных методов обследования. Хотя и в данном случае следует решить вопрос о необходимости проведения УЗИ сонных артерий (алгоритм представлен выше, он такой же, как и у лиц с умеренным риском), пересчитать риск по шкале SCORE с учетом уровня ХС ЛПВП и учесть все имеющиеся клинические, биохимические и инструментальные факторы риска. Если в конечном итоге риск развития осложнений остается низким, то нужно ориентироваться на уровень ХС ЛПНП. Если ХС ЛПНП<2,5 ммоль/л, у больных с низким риском лечение не требуется. Если ХС ЛПНП>2,5, но менее 4,9 ммоль/л, необходимо дать им рекомендации по изменению образа жизни. Если же ХС ЛПНП>4,9 ммоль/л, то следует рекомендовать изменить образ жизни и назначить липидснижающую медикаментозную терапию, если целевой уровень ХС ЛПНП не будет

Липидные параметры	Пациенты с низким риском	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ОХС	<5,5	<5,0	<4,5	<4,0
ХС ЛПНП	<3,5	<3,0	<2,5	<1,8
ХС ЛПВП*				
мужчины	>1,0	>1,0	>1,0	>1,0
женщины	>1,2	>1,2	>1,2	>1,2
ТГ	1,7	1,7	1,7	1,7

*Чем выше уровень ХС ЛПВП, тем ниже у пациента риск развития атеросклероза, «отрицательный» фактор риска при значении выше 1,6 ммоль/л.
 Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. 2012 г.

достигнут на немедикаментозном лечении [1]. У пациентов из группы низкого риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет менее 3,5 ммоль/л [1].

В табл. 3 представлены алгоритм назначения терапии и уровни ХС ЛПНП (ммоль/л), при которых следует начинать терапию дислипидемии в зависимости от категории риска. Оптимальные (целевые) значения липидных параметров (ммоль/л) представлены в табл. 4.

Статины являются основным классом лекарственных средств, которые применяются для лечения пациентов с гиперлипидемиями и атеросклерозом. За последние 20 лет проведены десятки рандомизированных клинических исследований со статинами. По их результатам было выявлено достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от пола, возраста пациентов, исходного уровня ХС. При этом достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности в рандомизированных клинических исследованиях со статинами отмечено в исследованиях как по вторичной, так и по первичной профилактике. В этих исследованиях, которые длились не менее 5 лет, приняли участие в общей сложности более 100 тыс. пациентов.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 6 препаратов этого класса, однако основное применение находят 3 препарата – симvastатин, аторvastатин и розувастатин. Однако применение **симvastатина** имеет существенные ограничения, которые сводят практически на нет его применение в клинической практике. Так, исследований по первичной профилактике с симvastатином нет, а во вторичной профилактике для достижения необходимых целевых уровней ХС ЛПНП требуется назначение симvastатина в дозе 80 мг как минимум. Известно, что рекомендуется ограничить применение 80 мг симvastатина. Кроме того, симvastатин в дозе более 20 мг не рекомендуется применять совместно с амлодипином и ранолазином, а симvastатин в дозе более 10 мг не рекомендуется применять совместно с амиодароном, верапамиллом и дилтиаземом [2]. Поэтому в настоящее время фактически используют 2 статина – аторvastатин и розувастатин.

В большинстве исследований по вторичной профилактике, в которых было выявлено снижение смертности и/или существенное снижение риска коронарных и цереброваскулярных событий, в качестве статина использовали **аторvastатин**: ASCOT-LLA, CARDS, SPARCL, PROVE-IT-TIMI22, TNT.

Согласно результатам гипоплипидемической ветви исследования ASCOT (ASCOT-LLA) у лиц с неконтролируемой АГ лечение аторvastатином статистически достоверно снижает частоту инсультов и коронарных событий [3]. В течение среднего срока наблюдений 3,3 года аторvastатин обуславливает относительное сокращение числа событий первичной конечной точки (инфаркт миокарда – ИМ без смертельного исхода и ИБС со смертельным исходом) на 36% по сравнению с плацебо, что коррелировало с уменьшением концентрации ОХС и ХС ЛПНП в среднем на 1,1 и 1,0 ммоль/л соответственно. Также зафиксировано достоверное снижение риска развития инсульта по сравнению с плацебо на 27% [3]. В исследование ASCOT были включены

больные АГ без ИМ и других клинических проявлений ИБС в анамнезе, которые имели не менее трех дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [3]: курение, гипертрофия миокарда левого желудочка или другие специфические изменения на электрокардиограмме, семейный анамнез ранней ИБС у родственников первой линии, возраст старше 55 лет, микроальбуминурия или протеинурия, инсулинонезависимый сахарный диабет, заболевания периферических сосудов, инсульты или транзиторные ишемические атаки (ТИА) в анамнезе, мужской пол, соотношение ОХС и ХС ЛПВП (коэффициент атерогенности) более 6,0.

В двойном слепом исследовании TNT (Treating to New Targets) тестировали гипотезу о том, что при стабильной ИБС снижение ХС ЛПНП с помощью статина существенно меньше 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) позволит получить лучший клинический результат, чем поддержание показателя на этом уровне [4]. Различия в уровнях ХС ЛПНП между двумя крупными группами больных в этом исследовании обеспечивалось использованием двух доз аторvastатина – 10 и 80 мг/сут. Всего был рандомизирован 10 001 больной с клинически манифестированной ИБС и уровнями ХС ЛПНП < 100 мг/дл (3,4 ммоль/л) [4]. Медиана длительности наблюдения за больными – 4,9 года. Клинически явная ИБС определялась как наличие по крайней мере одного из следующих состояний: перенесенный ИМ, стенокардия в прошлом или настоящем с объективными признаками атеросклеротической ИБС, перенесенная коронарная реваскуляризация.

Первичной конечной точкой были возникновение первого сердечно-сосудистого события, определенного как смерть от ИБС, не приведший к смерти (нефатальный) не связанный с инвазивной процедурой ИМ, оживление после остановки сердца и фатальный или нефатальный инсульт [4].

Средние уровни ХС ЛПНП составили 77 мг/дл (2,0 ммоль/л) в группе применения 80 мг аторvastатина и 101 мг/дл (2,6 ммоль/л) в группе применения 10 мг аторvastатина [4]. Первичная конечная точка зафиксирована в 8,7% случаев в группе получавших 80 мг аторvastатина и в 10,9% случаев в группе получавших 10 мг аторvastатина. Это отражало абсолютное снижение частоты основных сердечно-сосудистых событий на 2,2% и относительное уменьшение риска на 22% ($p < 0,001$) [4]. В результате был сделан вывод о том, что интенсивная липидснижающая терапия 80 мг аторvastатина в сутки у больных со стабильной стенокардией обеспечивает значимое клиническое преимущество по сравнению с лечением аторvastатином 10 мг/сут [4].

PROVE-IT [5] – первое крупное сравнительное исследование двух статинов с клиническими конечными точками. В исследование были включены 4162 больных, которые были госпитализированы в связи с острым коронарным синдромом (ОКС) в предшествующие 10 дней, сравнивали правастатин в дозе 40 мг/сут (стандартная терапия) и аторvastатин в дозе 80 мг/сут (интенсивная терапия) [5]. Составляющими комбинированной первичной конечной точки были случаи смерти от любой причины, ИМ, доку-

ментированная нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, реваскуляризация (выполненная в пределах 30 дней от рандомизации) и инсульт. Наблюдение продолжалось от 18 до 36 (в среднем 24) мес [5].

Согласно полученным результатам медиана уровня ХС ЛПНП, достигнутого во время лечения, была 2,46 ммоль/л в группе правастатина и 1,60 ммоль/л в группе аторвастатина ($p < 0,001$). Частота возникновения первичных конечных точек за 2 года была 26,3% в группе правастатина и 22,4% в группе аторвастатина, на 16% меньше в пользу аторвастатина ($p = 0,005$). Исследование выявило превосходство более интенсивного режима гиполипидемической терапии аторвастатином [5]. По результатам исследования был сделан вывод о том, что у больных, недавно перенесших ОКС, интенсивное снижение уровней липидов статином обеспечивает большую защиту от смерти или основных сердечно-сосудистых событий.

Вывод о том, что статины целесообразно применять у каждого больного сахарным диабетом типа 2 независимо от уровня ХС ЛПНП, был сделан на основании результатов исследования CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) [6]. Это исследование, в котором изучалась эффективность применения аторвастатина у больных диабетом типа 2, было прекращено почти за 2 года до намеченного срока из-за очевидных преимуществ аторвастатина. В CARDS сравнены результаты лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут и плацебо больных диабетом типа 2 с относительно низким исходным уровнем ХС ЛПНП без заболеваний коронарных, мозговых или периферических сосудов, но с наличием по крайней мере одного из признаков высокого риска (АГ, ретинопатия, микро- или макроальбуминурия, курение) [6]. Первичная конечная точка CARDS была комбинированной и включала наступление одного из следующих событий: смерти от ИБС, нефатального ИМ, госпитализации из-за нестабильной стенокардии, оживления после остановки серд-

ца, коронарной реваскуляризации или инсульта. Всего в исследование были включены 2838 больных, длительность наблюдения составила примерно 4 года [6].

Содержание ХС ЛПНП во время исследования в группе аторвастатина по сравнению с группой плацебо было меньшим в среднем на 40% (на 1,19 ммоль/л), уровень ТГ – в среднем на 21% (на 0,4 ммоль/л), уровни ХС ЛПВП оставались практически одинаковыми [6]. В группе аторвастатина уже после 3 мес лечения доля больных с целевым уровнем ХС ЛПНП 2,6 ммоль/л превысила 80%. Затем на протяжении 48 мес она оставалась на уровне 80%. В группе плацебо доля таких больных колебалась в пределах 20–30%. Применение аторвастатина сопровождалось высокодостоверным уменьшением (относительно группы плацебо) частоты возникновения первичной конечной точки на 37%, причем это уменьшение было одинаковым в подгруппах больных с исходным ХС ЛПНП выше и ниже медианного уровня 3,06 ммоль/л [6]. Результаты в группе аторвастатина оказались достоверно лучшими в отношении таких компонентов первичной конечной точки, как острые коронарные события и инсульты. Кроме того, в этой группе отмечена явная тенденция к снижению смертности от всех причин [6]. Между группами плацебо и аторвастатина отсутствовала разница по частоте серьезных побочных явлений [6]. Таким образом, исследование CARDS показало, что у больных диабетом типа 2 аторвастатин в дозе 10 мг/сут безопасен и высокоэффективен в отношении снижения риска первого сердечно-сосудистого события, включая инсульт.

В исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) впервые была четко доказана эффективность статинов (аторвастатин 80 мг) для вторичной профилактики инсультов у пациентов, недавно перенесших инсульт или ТИА [7]. Это было многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контроли-

руемое исследование, в котором участвовал 4731 пациент [7]. В исследование включали лиц старше 18 лет, перенесших инсульт (ишемический или геморрагический) или ТИА в предыдущие 6 мес и не страдающих ИБС. К основным критериям исключения из исследования относились: наличие ИБС, фибрилляции предсердий или других потенциальных кардиальных причин тромбоэмболизма, перенесенные субарахноидальные кровоизлияния. Исходные уровни ХС ЛПНП у включенных больных были в рамках 100–190 мг/дл (2,6–4,9 ммоль/л). В SPARCL набирали больных с недавно перенесенными инсультами/ТИА (в пределах 6 мес до рандомизации) [7]. Пациенты были рандомизированы на две группы: в одной из них к обычной терапии (антиромбоцитарные препараты, варфарин, антигипертензивные средства по показаниям) добавлялся аторвастатин 80 мг/сут, в другой – плацебо. В качестве первичной конечной точки регистрировался фатальный или нефатальный инсульт. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,9 года [7].

Полученные результаты свидетельствовали о том, что на фоне приема аторвастатина количество случаев инсультов (фатальных и нефатальных) уменьшилось по сравнению с плацебо на 16% (11,2% vs 13,1%; $p=0,03$) [7]. Абсолютное уменьшение 5-летнего риска всех инсультов составило 2,2% ($p=0,03$). Этот риск уменьшился за счет ишемических инсультов – частота ишемических инсультов достоверно снизилась на 23% ($p<0,001$), частота ТИА – на 26%. Количество фатальных геморрагических инсультов в обеих группах достоверно не отличалось (17 и 18 случаев соответственно) [7].

Кроме того, прием аторвастатина привел к снижению риска развития основных коронарных событий на 35% ($p=0,003$), всех коронарных событий – на 42% ($p<0,001$), основных сердечно-сосудистых событий – на 20% ($p=0,02$), необходимости в реваскуляризации – на 45% ($p<0,001$), всех сердечно-сосудистых событий – на 26% ($p<0,001$) [7]. Не было отмечено статистически значимых различий между группами по уровню летальности, однако частота фатальных инсультов на фоне приема статина достоверно снизилась на 43% ($p=0,03$) [7]. Количество серьезных побочных эффектов не отличалось в обеих группах, аторвастатин в дозе 80 мг/сут хорошо переносился [7].

Авторы исследования пришли к выводу, что блестящие результаты данного исследования обусловлены главным образом гиполипидемическими эффектами статина. Уже через месяц лечения среднее содержание ХС ЛПНП в группе статинотерапии составляло 1,58 ммоль/л, т.е. снизилось на 53%, в то время как в группе плацебо оно практически не изменилось (3,45 ммоль/л). В среднем ХС ЛПНП на протяжении исследования в группе аторвастатина оставался на уровне 1,9 ммоль/л, а в группе плацебо – 3,3 ммоль/л. В целом за время исследования снижение содержания ХС ЛПНП в группе аторвастатина по сравнению с контролем составило 38%. Однако продемонстрированное влияние лечения на исходы существенно превышало ожидаемое при таком гиполипидемическом эффекте, поэтому авторы не исключают, что плейотропные эффекты аторвастатина также оказали благоприятное влияние на результаты исследования.

Таким образом, аторвастатин обладает самой широкой среди всех статинов доказательной базой в отношении вторичной профилактики коронарных и cerebrovasкулярных событий, а также снижения смертности.

Известно, что одной из причин неправильного приема статинов, в том числе и в России, является низкий комплаенс, который, в свою очередь, напрямую зависит от стоимости лекарственных средств. С экономической точки зрения в весьма выгодном свете предстают генерические препараты, цена которых в несколько раз ниже, чем оригинальных. Но сравнительных исследований терапевтической эквивалентности генерических и брендовых препа-

ратов очень немного. В литературе представлена, в частности, сравнительная клиническая оценка оригинального препарата аторвастатина и его аналога (Торвакард, «Зенти-ва»), проведено изучение гиполипидемической и эндотелиопротективной эффективности обоих препаратов [8].

Исследование было выполнено с двумя рандомизированными группами больных (критериями рандомизации служили уровень ХС и возраст больных) с ИБС (стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса), хронической сердечной недостаточностью I–IIa стадии в сочетании с гиперхолестеринемией (6,5–8,0 ммоль/л) в возрасте от 53 до 65 лет (58,2±6,5 года).

В основной группе были 32 человека, в контрольной – 24. Критерии включения в исследование: наличие ИБС (стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса), подтвержденной клинически и результатами суточного мониторинга электрокардиограммы; наличие гиперхолестеринемии; отсутствие систематического приема статинов в течение не менее чем 3 мес до включения в исследование; отсутствие противопоказаний к терапии статинами; наличие информированного согласия пациента. Из исследования исключали пациентов, имеющих индивидуальную непереносимость аторвастатина, побочные эффекты от проводимой терапии; выраженную патологию со стороны дыхательной, гепаторенальной, пищеварительной систем; эндокринную патологию, наследственную гиперлипидемию; хроническую недостаточность кровообращения более IIa стадии, III–IV функционального класса в соответствии с классификацией Общества специалистов по сердечной недостаточности 2002 г.; сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения, отказ пациента от проводимого лечения [8].

После включения в исследование обе группы получали стандартную антиангинальную терапию, включавшую кардиоселективный β -адреноблокатор бисопролол 2,5–5 мг/сут, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл 10 мг/сут, антагонист кальция амлодипин 2,5–5 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут, при необходимости лечение дополнялось пролонгированными нитратами (изосорбида мононитрата 30–40 мг/сут). В течение 12 нед пациенты основной группы получали гиполипидемическую терапию аторвастатином в виде препарата Торвакард в суточной дозе 20 мг/сут, пациенты контрольной группы принимали в качестве аторвастатина препарат Липримар в той же дозе. В тех случаях, когда 12-недельный прием Торвакарда либо Липримара не приводил к достижению целевого уровня ХС ЛПНП (менее 2 ммоль/л), больным назначали более высокую дозу Липримара либо Торвакарда (40 мг/сут) [8].

При оценке исходного уровня липидов в основной и контрольной группах достоверных различий не найдено [8]. Через 4 нед приема Торвакарда в суточной дозе 20 мг/сут у пациентов выявлено снижение уровня ОХС на 27%, ХС ЛПНП – на 33,4%, ТГ – на 6,8% [8]. В контрольной группе (Липримар в дозе 20 мг/сут) уровень ОХС снизился на 26,6%, ХС ЛПНП – на 34,8%, ТГ – на 9,1% [8]. Достоверные различия в характере и степени выраженности антиатерогенных изменений указанных параметров между группами, принимающими Торвакард и Липримар, отсутствовали [8].

Продолжение терапии в течение 12 нед Торвакардом привело к дальнейшему снижению уровня ОХС на 36,4%, ТГ – на 15,9%, ХС ЛПНП – на 36,8% [8]. При этом содержание ХС ЛПНП достигало целевого уровня (менее 2 ммоль/л) в 67,5% случаев. В контрольной группе (Липримар) зафиксировано снижение концентрации ХС на 34,7%, ХС ЛПНП – на 37,9% (достигало целевого уровня в 65% случаев), ТГ снизились на 16%. При сравнительной оценке результатов изменения концентрации указанных липидных параметров на 12-недельной терапии Торвакардом либо Липримаром достоверных различий между препаратами не обнаружено [8]. Установлено также, что Торвакард оказывает положительное влияние на эндотелиальную функцию сосудистой стенки, снижая

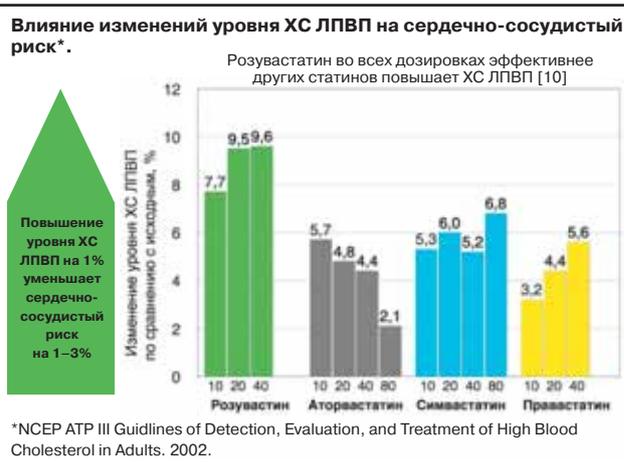
уровень эндотелина-1 к 12-й неделе терапии на 50%. На фоне приема Липримара уровень эндотелина-1 снизился на 33,1% [8]. Обращает на себя внимание то, что Липримар оказывал менее выраженное воздействие на содержание эндотелина-1, чем Торвакард ($p < 0,05$), что может быть связано с более высоким исходным уровнем эндотелина-1 в группе больных, получавших Липримар.

Результаты проведенного исследования показали, что по гиполипидемической активности Торвакард не уступает оригинальному препарату аторвастатина. Оба препарата в равной степени оказывают позитивное влияние на состояние сосудистого эндотелия, в частности, на концентрацию эндотелина-1. Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о равнозначности Торвакарда и оригинального аторвастатина как липидокорректирующих и эндотелиопротективных средств, что позволяет активно использовать генерический аторвастатин Торвакард в клинической практике для вторичной профилактики.

Центральным исследованием об эффективности и безопасности статинов в первичной профилактике является исследование JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) с **розувастатином** [9]. Исследование JUPITER показало эффект терапии розувастатином в отношении профилактики первого крупного сердечно-сосудистого события у «практически здоровых» мужчин и женщин без гиперлипидемии или выраженной патологии сердечно-сосудистой системы, но с активацией воспалительной реакции. Всего 17 802 участника с уровнем ХС ЛПНП $< 3,4$ ммоль/л и повышенным уровнем вЧСРБ получали розувастатин 20 мг ежедневно или плацебо. Основная конечная точка исследования: случаи ИМ, инсульта, проведение операции реваскуляризации артерий, поступление в стационар в связи с нестабильной стенокардией, сердечно-сосудистая смерть. Исследование было завершено преждевременно (медиана периода наблюдения составила 1,9 года), так как в группе, получавшей розувастатин, наблюдалось намного меньше событий, относящихся к первичной конечной точке (отношение риска 0,56; 95% доверительный интервал 0,46–0,69; $p < 0,00001$) [9]. Результаты исследования у пациентов, принимавших розувастатин, также показали, что риск ИМ уменьшился более чем в 2 раза (54%; $p = 0,0002$), риск инсульта снизился практически в 2 раза (48%; $p = 0,002$), а общая смертность снизилась на 20% ($p = 0,02$). Эти результаты сопровождались достоверным снижением уровня ХС ЛПНП в среднем на 50% ($p < 0,001$) с достижением среднего уровня ХС ЛПНП 1,4 ммоль/л [9].

Следовательно, розувастатин является препаратом первого выбора в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

Кроме того, статины отличаются по параметрам фармакокинетики. Так, минимальная экскреция статинов почками отмечается у аторвастатина [1, 2]. Это необходимо учитывать при назначении статинов больным с хроническими заболеваниями почек. Максимальный период полураспада в плазме крови у розувастатина – 19 ч и аторвастатина – 14 ч, что объясняет их более выраженный гиполипидемический эффект [1, 2]. Представляет большое клиническое значение результат исследования STELLAR [10], в котором было выявлено, что розувастатин во всех дозировках эффективнее других статинов повышает ХС ЛПВП, тогда как аторвастатин в высоких дозах в меньшей степени повышает ХС ЛПВП по сравнению с низкими дозами аторвастатина и по сравнению с розувастатином в эквивалентной дозе (см. рисунок). Поэтому, если у пациента исходно выявлен высокий уровень ХС ЛПНП (т.е. потребуются высокие дозы статинов для достиже-



ния целевых значений) и при этом одновременно имеются низкие уровни ХС ЛПВП, необходимо выбрать для назначения розувастатин.

В настоящее время в России имеются оригинальный розувастатин и несколько генериков, в частности, препарат Розукард («Зентива», Чешская Республика).

Таким образом, статины аторвастатин и розувастатин являются основными препаратами для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза, снижают риск осложнений и смертности. Правильный выбор статина, его дозировки с учетом оптимальной для больного стоимости позволит повысить эффективность лечения дислипидемии и атеросклероза, в том числе с клиническими проявлениями.

Литература/References

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. В пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2012; 4 (9): 2–52. / Diagnostika i korektsiia narusheniia lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii. V peresmotr. Ateroskleroz i dislipidemii. 2012; 4 (9): 2–52. [in Russian]
2. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 648–65. / Klinicheskaia farmakologiya. Pod red. V.G.Kukesa. M.: GEOTAR-Media, 2008; s. 648–65. [in Russian]
3. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. For the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
4. La Rosa J, Grundy SM, Waters DD et al. For the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (14): 1425–34.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. For the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.
6. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–96.
7. Amareno P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–59.
8. Мухин В.П., Жилиева Ю.А. Джenericкие статины в клинической практике: дешевые заменители или достойная альтернатива брендам. Аторвастатин. Архивъ внутр. медицины. 2012; 2 (4): 72–6. / Mukhin V.P., Zhilieva Yu.A. Dzhenericheskie statiny v klinicheskoi praktike: deshevyie zameniteli ili dostoinaia al'ternativa brendam. Atozvastatin. Arkhiv' vnutr. meditsiny. 2012; 2 (4): 72–6. [in Russian]
9. Ridker PM, D'Arlelson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359 (21): 2195–207.
10. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al and STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–60.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, проф. каф. клинической фармакологии и профболезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostromova.olga@mail.ru

Дудаев Виктор Алексеевич – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Щукина Галина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Контроль безопасности лекарственных средств в условиях лечебно-профилактических учреждений: проблемы и перспективы развития

Т.Е.Морозова, Е.Н.Хосева[✉], Т.Б.Андрущишина, О.А.Вартанова
ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России.
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Законодательством в сфере обращения лекарственных средств в Российской Федерации закреплена ответственность медицинских работников по выявлению, регистрации, своевременному информированию регуляторных органов о случаях неблагоприятных побочных реакций. Несмотря на совершенствование системы фармаконадзора в России, активность медицинских работников по мониторингу эффективности и безопасности лекарств остается на низком уровне. В статье приведены рекомендации по созданию на уровне лечебно-профилактических учреждений эффективной системы фармаконадзора.

Ключевые слова: фармаконадзор, мониторинг эффективности и безопасности, неблагоприятные побочные реакции, спонтанное сообщение, врач-клинический фармаколог.

[✉]e.hoseva@mail.ru

Для цитирования: Морозова Т.Е., Хосева Е.Н., Андрущишина Т.Б., Вартанова О.А. Контроль безопасности лекарственных средств в условиях лечебно-профилактических учреждений: проблемы и перспективы развития. Consilium Medicum. 2015; 1: 50–53.

Safety monitoring of medicines in health facilities: problems and perspective of development

T.E.Morozova, E.N.Hoseva[✉], T.B.Andruschishina, O.A.Vartanova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Legislation in the field of drugs in the Russian Federation fixed responsibility of health professionals to identify, register, timely informing regulators of cases of adverse drug reactions. Despite the improvement of the pharmacovigilance system in Russia, the activity of health professionals to monitor the efficacy and safety of the drugs remains low. The article presents guidelines for creating at medical institutions effective pharmacovigilance system.

Key words: pharmacovigilance, performance monitoring and security, adverse drug reactions, spontaneous reports, physician and clinical pharmacologist.

[✉]e.hoseva@mail.ru

For citation: Morozova T.E., Hoseva E.N., Andruschishina T.B., Vartanova O.A. Safety monitoring of medicines in health facilities: problems and perspective of development. Consilium Medicum. 2015; 1: 50–53.

Контроль безопасности лекарственной терапии является одним из приоритетных направлений развития системы здравоохранения мирового медицинского сообщества. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...глобальная безопасность лекарств зависит от сильных национальных систем, которые контролируют разработку и качество лекарств, сообщают об опасных последствиях и предоставляют точную информацию для их безопасного использования» [1].

Фармаконадзор (Pharmacovigilance) – это наука и деятельность, направленная на выявление, оценку, понимание и предупреждение неблагоприятных побочных эффектов и/или любых других возможных проблем, связанных с лекарственными средствами (ЛС).

Основные задачи фармаконадзора:

- Выявление и учет неблагоприятных побочных реакций (НПР) для обеспечения безопасности больного.
- Установление причинно-следственной связи «НПР–лекарство».
- Мониторинг безопасности лекарственного растительного сырья, БАД и вакцин.
- Предупреждение НПР.
- Раннее распознавание риска, связанного с применением ЛС.
- Принятие соответствующих регуляторных мер по внесению новых данных по безопасности ЛС в инструкцию по медицинскому применению (ИМП), ограничение или отзыв ЛС из обращения на фармацевтическом рынке.

Основными звеньями системы фармаконадзора являются субъекты обращения ЛС, региональные центры мониторинга безопасности ЛС, отдел мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, органы мониторинга безопасности ЛС ВОЗ (рис. 1).

Основным источником информации о НПР служат спонтанные сообщения добровольное или законодательно оговоренное информирование регуляторных органов об обнаруженных НПР.

Спонтанные сообщения поступают в службу фармаконадзора от медицинских и фармацевтических работников, производителей ЛС, держателей регистрационных удостоверений на ЛС, а также от потребителей и пациентов.

Спонтанные сообщения не должны быть анонимными и не должны быть причиной профессионального разбирательства или преследования врача.

Нормативно-правовая база в области фармаконадзора в РФ

В нашей стране деятельность в области фармаконадзора регламентирована рядом законодательных актов, ключевым из которых является Федеральный закон №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств»: **статья 64. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов:**

«...3. Субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать в установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти порядке обо всех случаях побочных действий, не указанных в ин-

струкции по применению лекарственного препарата, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов.

4. За несообщение или сокрытие сведений, предусмотренных частью 3 настоящей статьи, лица, которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации...».

В настоящем законодательном акте даны основные понятия в области фармаконадзора [2]:

- **безопасность ЛС** характеристика ЛС, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью;
- **побочное действие** реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата (ЛП) в дозах, рекомендуемых в ИМП, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или реабилитации;
- **серьезная нежелательная реакция** нежелательная реакция организма, связанная с применением ЛП, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и/или инвалидности;
- **непредвиденная нежелательная реакция** нежелательная реакция организма (в том числе связанная с применением ЛП в соответствии с ИМП), сущность и тяжесть которой не соответствуют информации о ЛП, содержащейся в ИМП.

Согласно норм российского законодательства в службу фармаконадзора следует сообщать о/об [3]:

- НПР (серьезных, несерьезных, неожиданных) на ЛС, зарегистрированных на территории РФ, препаратах традиционной медицины, БАД.
- Воздействии ЛС на плод во время беременности и новорожденных в период лактации; случаях спонтанных аборт на фоне приема ЛС.

- НПР, возникших в результате злоупотребления и развития зависимости к ЛС и развивающихся вследствие этого осложнений.
- Случаях терапевтической неэффективности ЛС.
- Изменениях лабораторных показателей.
- Развитии резистентности к ЛС.
- Последствиях передозировки (случайной или преднамеренной).
- Неблагоприятных эффектах взаимодействия ЛС.
- Неожиданных (ранее не известных) терапевтических эффектах.
- Последствиях ошибок применения ЛС (неправильный путь введения, отпуск или введение неправильного ЛС вследствие схожести упаковок или торговых наименований).

Сообщения направляются в срок не позднее **15 календарных дней** со дня, когда стала известна соответствующая информация [4].

Сообщения **о случаях летального исхода** в результате НПР следует направлять в Центральный аппарат Росздравнадзора **в течение 24 ч** после получения сведений [5].

Сообщать о НПР следует в:

- Территориальные управления Росздравнадзора.
- Региональные центры мониторинга безопасности ЛС.
- Отдел мониторинга эффективности и безопасности ЛС Росздравнадзора.

Если по результатам мониторинга безопасности будет установлено, что применение ЛС представляет угрозу жизни или здоровью пациентов, сведения о ЛС не соответствуют содержащимся в ИМП, Министерство здравоохранения РФ принимает решение о/об [6]:

- приостановлении применения ЛС;
- внесении изменений в инструкцию;
- изъятии из обращения ЛС.

Эффективное функционирование системы фармаконадзора на государственном уровне возможно при активном участии всех субъектов обращения ЛС. Для широкого вовлечения работников здравоохранения в процесс мониторинга безопасности лекарств необходимо создание системы фармаконадзора на уровне каждого лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) в нашей стране.

Организация системы фармаконадзора на уровне ЛПУ

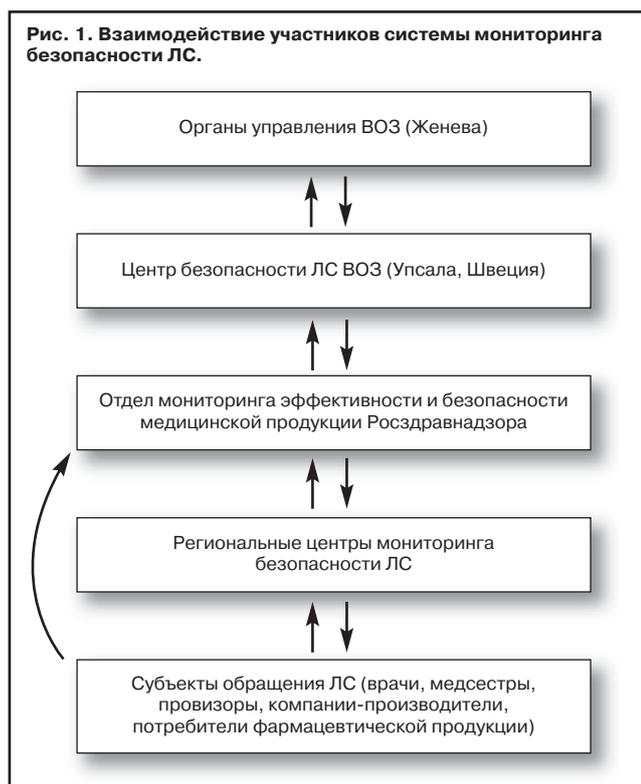
Для осуществления функции мониторинга безопасности ЛС на уровне ЛПУ Росздравнадзор рекомендует [7]:

- назначить ответственных лиц по фармаконадзору в лечебном учреждении;
- обеспечить возможность регистрации неблагоприятных реакций и случаев терапевтической неэффективности лекарств путем заполнения электронной формы-извещения о НПР через автоматизированную информационную систему (АИС) Росздравнадзора (рис. 2) [8];
- случае невозможности использования сети Интернет ввести учетную форму «Извещение о НПР» в каждую амбулаторную карту/историю болезни с обязательным заполнением независимо от наличия или отсутствия НПР у конкретного пациента (рис. 3) [9].

На уровне ЛПУ наиболее компетентным сотрудником, выполняющим функции уполномоченного по фармаконадзору, является врач-клинический фармаколог, в должностные обязанности которого входят «организация регистрации НПР и проведение анализа возникших побочных эффектов ЛС, а также осуществление контроля за своевременным информированием в установленном порядке центров по регистрации НПР о зарегистрированных побочных эффектах ЛС» [10].

Основными задачами уполномоченного по фармаконадзору на уровне ЛПУ являются:

Рис. 1. Взаимодействие участников системы мониторинга безопасности ЛС.



- Сбор информации о НПР от врачей, среднего медперсонала, фармацевтических работников аптечных пунктов при ЛПУ, потребителей/пациентов и заполненные карт-извещений.
- Ведение базы данных/реестра НПР на уровне ЛПУ.
- Внесение информации о НПР в АИС Росздравнадзора (при отсутствии доступа к сети Интернет – передача информации о НПР в регуляторные органы в виде карт-извещений на бумажных носителях).
- Предоставление уточняющей информации о НПР, обнаруженных на территории ЛПУ, по запросам от региональных центров мониторинга безопасности/территориальных управлений Росздравнадзора/отдела мониторинга эффективности и безопасности ЛС Росздравнадзора.
- Доведение до сведения медицинских работников ЛПУ изменений законодательной базы в области фармаконадзора в РФ; информационных писем Росздравнадзора об отзыве/приостановлении обращения/возобновлении обращения ЛС на территории РФ в связи с новыми данными об эффективности/безопасности.
- Информирование сотрудников ЛПУ о порядке заполнения карт-извещений и сроках предоставления информации о НПР уполномоченному лицу по фармаконадзору в ЛПУ и регуляторные органы.
- Организация врачебных конференций по вопросам рационального применения ЛС, их побочным эффектам и лекарственным взаимодействиям.
- Организация образовательных программ по безопасному применению лекарств и сообщению о НПР для пациентов/потребителей в рамках школ и семинаров.

Основные проблемы и перспективы развития системы мониторинга безопасности лекарств в ЛПУ

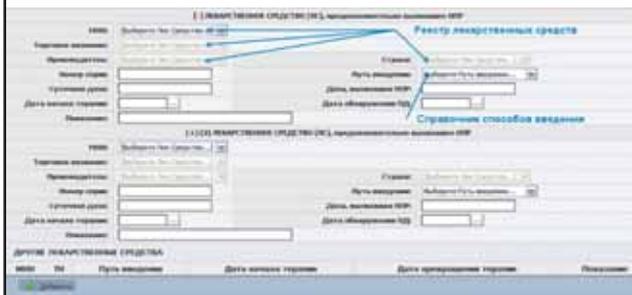
Несмотря на активную работу регуляторных органов по развитию и совершенствованию системы фармаконадзора, в нашей стране на сегодняшний день остается много нерешенных проблем. Среди причин занижения сведений о НПР наиболее значимыми являются непонимание актуальности данной проблемы, большая загруженность медицинских работников и отсутствие у них времени для составления отчетов, наличие бюрократических процедур и юридической ответственности за информацию о НПР (страх преследования и последствий сообщения), отсутствие обратной связи на локальном уровне, которая является важным мотивационным фактором для врача [11].

С целью выявления проблем и нерешенных задач в области фармаконадзора кафедрой клинической фармакологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова было проведено широкомасштабное российское фармакоэпидемиологическое исследование по оценке информированности работников здравоохранения и потребителей лекарств по вопросам безопасности и фармаконадзору.

В исследовании принимали участие 1123 респондента: 385 врачей разных специальностей, 187 работников аптек и 551 пациент/потребитель из Северо-Западного, Центрального, Уральского и Сибирского федеральных округов.

Нами были получены неутешительные данные, свидетельствующие о недостаточном уровне знаний медработников по фармаконадзору: относительно верно формулируют термин «фармаконадзор» менее 1/2 (47%) опрошенных врачей и 51% фармацевтов, включая в это понятие деятельность по контролю и надзору за качеством, эффективностью и безопасностью лекарств. Более 1/3 (39% врачей и 31% фармацевтов) считают, что это «орган исполнительной власти, контролирующей производство и оборот ЛС», остальные не знают или затрудняются ответить.

Рис. 2. Электронная форма-извещение о НПР в АИС Росздравнадзора.



Термин НПР верно трактуют только 13% врачей и 46% фармацевтов; 39% врачей и 8% фармацевтических работников считают, что это «реакции, не требующие отмены препарата»; 34% фармацевтов – «реакции, требующие применения других ЛП», 19% врачей – «аллергическая реакция», «сонливость», «тошнота», «диарея», остальные 30% врачей и 12% фармацевтических работников не знают или затрудняются с ответом.

В своей практической деятельности 68% врачей, 33% фармацевтических работников и каждый второй пациент (51%) сталкиваются со случаями развития НПР. При этом 72% больных сообщают врачу и 2% – работникам аптек, остальные сами предпринимают меры по купированию НПР путем отмены препарата (40%), уменьшения дозировок и кратности приема (5%), 2% потребителей отдают лекарство родным или знакомым – «мне не подошло, может, другому подойдет».

Особого внимания заслуживает факт, что только 24% врачей и 5% фармацевтов при выявлении НПР заполняют специальную форму-извещение; большинство опрошенных (78%) делают запись в амбулаторной карте/истории болезни, отменяют препарат (80%), выясняют связь приема лекарства и развившейся НПР (59%), при этом опираясь только на свое субъективное мнение. Фармацевты пытаются установить связь «НПР–ЛС» (47%), отменяют препарат (46%) и сообщают представителю фармацевтической компании или заведующему аптеки о случае обращения потребителя с НПР, 19% – никуда не сообщают.

Среди причин такой низкой активности врачи отмечали «нехватку времени», «незнание, куда и как отправить форму отчета о НПР», некоторые вовсе считали это «нецелесообразным» и «не задумывались об этом ранее». Среди ответов фармацевтических работников имели место равнодушные («мне все равно») и мнение, что «побочный эффект одного препарата можно легко снять другим лекарством, поэтому нет необходимости об этом сообщать».

Среди опрошенных врачей только 1/2 (56%) знают, что в их ЛПУ есть врач-клинический фармаколог, остальные не знают или утверждают, что такого специалиста нет. При этом за консультацией к нему всегда обращаются только 14% врачей, иногда – 28%; основными мотивами таких обращений служат случаи обнаружения НПР (33%), уточнение дозировок ЛС (12%) и лекарственных взаимодействий (24%). Вместе с тем наше исследование показало, что 54% фармацевтов и 23% врачей рекомендуют лекарства с нарушением предписаний к применению («off-label»), по несоответствующим показаниям и в неадекватных дозировках, при этом 44% применения ЛС «off-label» приходится на педиатрическую практику.

Среди опрошенных респондентов большинство (95% врачей и 75% фармацевтов) проявляют повышенный интерес к проблеме безопасности фармакотерапии, отмечая, что на конгрессах и конференциях разного уровня только 19% докладов отражают эти проблемы, остальные посвящены результатам клинических исследований (52%), преимуществам одних препаратов и недостаткам других (33%), а также схемам и стандартам терапии (27%).

Рис. 3. Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта ЛС.

Необходимость специальных обучающих программ и циклов тематического усовершенствования по вопросам безопасности лекарственной терапии в нашем исследовании отметили 91% фармацевтических работников и 79% врачей.

Результаты проведенного нами исследования показали, что перспективными направлениями в создании и эффективном функционировании системы фармаконадзора на уровне каждого ЛПУ являются:

- введение в штат лечебного учреждения врача-клинического фармаколога;
- назначение уполномоченного лица по фармаконадзору;
- внедрение форм-извещений о НПР в качестве учетной формы в амбулаторные карты/истории болезни;
- обучение всех сотрудников ЛПУ основам рациональной фармакотерапии и фармаконадзору;
- проведение семинаров, круглых столов, клинических разборов и конференций на уровне ЛПУ, посвященных вопросам безопасности лекарственной терапии с привлечением сотрудников кафедр клинической фармакологии вузов;
- обучение пациентов основам безопасного применения лекарств в рамках школ (по диабету, артериальной гипертензии и т.п.), а также путем выпуска санбюллетеней и буклетов для потребителей ЛС.

Только совместные усилия и ответственность каждого специалиста здравоохранения позволят повысить безопасность лекарственной терапии и качество оказываемой пациентам помощи.

Литература/References

1. Безопасность лекарственных средств: неблагоприятные реакции на лекарства. Информационный бюллетень ВОЗ № 293, Октябрь 2008 г./<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/ru/> (17.02.2013). / Bezopasnost' lekarstvennykh sredstv: neblagopriiatnye reaktsii na lekarstva. Informatsionnyi biulleten' VOZ № 293, Oktiabr' 2008 g./<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/ru/> (17.02.2013). [in Russian]

2. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (в ред. Фед. законов от 27.07.2010 №192-ФЗ, от 11.10. 2010 №271-ФЗ, от 29.11.2010 №313-ФЗ). / Federal'nyi zakon ot 12.04.2010 №61-FZ «Ob obraschenii lekarstvennykh sredstv» (v red. Fed. zakonov ot 27.07.2010 №192-FZ, ot 11.10. 2010 №271-FZ, ot 29.11.2010 №313-FZ). [in Russian]
3. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 26.08.2010 г. №757н «Об утверждении порядка мониторинга безопасности лекарственных препаратов, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения». / Prikaz Minzdravsotrazvitiia RF ot 26.08.2010 g. №757n «Ob utverzhenii poriadka monitoringa bezopasnosti lekarstvennykh preparatov, registratsii pobochnykh deistvii, ser'eznykh nezhelatel'nykh reaktsii, nepredvidennykh nezhelatel'nykh reaktsii pri primenenii lekarstvennykh preparatov dlia meditsinskogo primeneniia». [in Russian]
4. Письмо Росздравнадзора от 02.04.2012 г. №04У-232/12 «По предоставлению сведений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты». / Pis'mo Roszdravnadzora ot 02.04.2012 g. №04U-232/12 «Po predostavleniiu svedenii o nezhelatel'nykh reaktsiiakh na lekarstvennye preparaty». [in Russian]
5. Письмо Росздравнадзора от 11.04.2012 г. №04У-266/12 «О срочном предоставлении сведений о летальных нежелательных реакциях на лекарственные препараты». / Pis'mo Roszdravnadzora ot 11.04.2012 g. №04U-266/12 «O srochnom predostavlenii svedenii o letal'nykh nezhelatel'nykh reaktsiiakh na lekarstvennye preparaty». [in Russian]
6. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 26.08.2010 г. №757н «Об утверждении порядка мониторинга безопасности лекарственных препаратов, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения». / Prikaz Minzdravsotrazvitiia RF ot 26.08.2010 g. №757n «Ob utverzhenii poriadka monitoringa bezopasnosti lekarstvennykh preparatov, registratsii pobochnykh deistvii, ser'eznykh nezhelatel'nykh reaktsii, nepredvidennykh nezhelatel'nykh reaktsii pri primenenii lekarstvennykh preparatov dlia meditsinskogo primeneniia». [in Russian]
7. Письмо Росздравнадзора от 02.12.2008 №01И-752/08/http://roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezopasnosti_ls/info_letters?year=2008 (17.02.2013). / Pis'mo Roszdravnadzora ot 02.12.2008 №01I-752/08/http://roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezopasnosti_ls/info_letters?year=2008 (17.02.2013). [in Russian]
8. Электронная версия карты-извещения о НПР/http://www.roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezopasnosti_ls/2956 (17.02.2013) / Elektronnaia versiiia karty-izveshcheniia o NPR/http://www.roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezopasnosti_ls/2956 (17.02.2013). [in Russian]
9. Обновленная версия Извещения о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства. от 21.06.2011/http://www.roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezopasnosti_ls/2956 (17.02.2013) / Obnovlennaia versiiia Izvshcheniia o pobochnom deistvii, nezhelatel'noi reaktsii ili otsutstvii ozhidaiemogo terapevticheskogo effekta lekarstvennogo sredstva. ot 21.06.2011/http://www.roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezopasnosti_ls/2956 (17.02.2013). [in Russian]
10. Приказ Минздрава РФ от 22.10.2003 №494 «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов». / Prikaz Minzdrava RF ot 22.10.2003 №494 «O sovershenstvovanii deiatel'nosti vrachei-klinicheskikh farmakologov». [in Russian]
11. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б. Осведомленность врачей широкой клинической практики о безопасности лекарственной терапии. Military and political sciences in the context of social progress. Military, political, medical, pharmaceutical sciences. Odessa: InPress, 2012; p. 123–5. / Khoseva E.N., Morozova T.E., Andrushchishina T.B. Osvedomlennost' vrachei shirokoi klinicheskoi praktiki o bezopasnosti lekarstvennoi terapii. Military and political sciences in the context of social progress. Military, political, medical, pharmaceutical sciences. Odessa: InPress, 2012; p. 123–5. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
Хосева Елена Николаевна – канд. мед. наук, докторант каф. клинической фармакологии и фармакотерапии Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.
 E-mail: e.hoseva@mail.ru

Андрущишина Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
Вартанова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Модификация образа жизни, обучение и самоконтроль – важные компоненты лечения сахарного диабета и улучшения качества жизни пациентов

Е.А.Волкова[✉], Н.В.Ворохобина, О.Ф.Малыгина

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

В статье рассматриваются проблемы модификации образа жизни пациентов с сахарным диабетом (СД), связь СД типа 2 и сердечно-сосудистых заболеваний, причины неудовлетворительной комплаентности многих пациентов с диабетом в отношении изменений образа жизни и рекомендуемого медикаментозного лечения. Обсуждается роль медицинских работников в лечении больных, значение структурированных обучающих программ по лечению СД типа 2. Подчеркиваются необходимость образования пациентов в школах больных СД, важное значение самоконтроля и индивидуального подхода специалистов к каждому пациенту с целью улучшения качества его жизни.

Ключевые слова: сахарный диабет, образ жизни, структурированные программы, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, индивидуализация лечения, диетотерапия, физическая активность, самоконтроль.

[✉]velena555@yandex.ru

Для цитирования: Волкова Е.А., Ворохобина Н.В., Малыгина О.Ф. Модификация образа жизни, обучение и самоконтроль – важные компоненты лечения сахарного диабета и улучшения качества жизни пациентов. Consilium Medicum. 2015; 1: 54–62.

Lifestyle modification, training and self-control as important components of diabetes treatment and improvement of patients life quality

Е.А.Volkova[✉], N.V.Vorokhobina, O.F.Malygina

North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41

The article deals with the problem of lifestyle modification in patients with diabetes mellitus, the connection between type 2 diabetes and cardiovascular disease, the causes of unsatisfactory noncompliance many patients with diabetes with regard to lifestyle changes and recommended medical treatment. The role of health professionals in the treatment of patients, the value of structured training programs for the treatment of type 2 diabetes patients is emphasized the need for education in schools diabetic patients, the importance of self-control and an individual approach to each patient specialists to improve the quality of life.

Key words: diabetes mellitus, lifestyle, structured programs, risk factors, cardiovascular disease, individualization of treatment, diet, physical activity, self-control.

[✉]velena555@yandex.ru

For citation: Volkova E.A., Vorokhobina N.V., Malygina O.F. Lifestyle modification, training and self-control as important components of diabetes treatment and improvement of patients life quality. Consilium Medicum. 2015; 1: 54–62.

Заболелаемость сахарным диабетом (СД) растет во всем мире, особенно это относится к СД типа 2 [1, 2]. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2030 г. число пациентов с данным заболеванием может достигнуть 552 млн. Отмечается значительный рост СД типа 2 среди подростков и молодых людей, причем прогрессирование микро- и макроваскулярных осложнений диабета у них нередко идет быстрее, чем у пожилых пациентов с СД типа 2 и типа 1 [3–5]. Определенное значение имеют как генетическая предрасположенность, так и многие другие факторы риска, включая экологические и ряд модифицируемых детерминантов заболевания, таких как ожирение и гиподинамия [5, 6].

Модификация образа жизни и самоконтроль лежат в основе любой терапии СД, без чего трудно достигнуть целевых уровней гликемии, снизить риск развития осложнений и, что очень важно, улучшить качество жизни пациентов [7].

СД типа 2, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), абдоминальное ожирение настолько взаимосвязаны, что все рекомендации по изменению образа жизни очень похожи во всех этих группах пациентов. В модификации образа жизни в благоприятную для здоровья сторону большая роль принадлежит государству. Во многих странах мира создаются комплексные программы по профилактике СД

типа 2, ожирения и ССЗ. Программы оздоровления должны быть доступны для людей разных слоев населения, особенно с низким уровнем дохода. Это предполагает создание спортивных комплексов, которые может посещать каждый, а не только обеспеченные люди. Население нужно информировать о последствиях неправильного питания и включении в рацион продуктов, улучшающих здоровье, причем это тоже должно быть доступно для всех по стоимости. Обязательно нужны программы по борьбе против табакокурения, предотвращению употребления алкоголя, снижению массы тела, особенно у лиц с абдоминальным типом ожирения. СД находится на 4-м месте среди факторов риска острого инфаркта миокарда после социального стресса, нередко сопровождающегося депрессией, дислипидемией и курения, а отсутствие регулярной физической активности занимает лишь 8-е место, согласно исследованиям INTERHART и INTERSTOKE [8]. Дополнительным стрессом у лиц с ССЗ и режес Д является высокая стоимость фармакологических препаратов для профилактики и лечения этих заболеваний. Задачей государства становится обеспечение доступной медицинской помощи и развитие собственной фармакологической промышленности с более низкой стоимостью препаратов (или эффективные собственные, или хорошие генерики известных препаратов), для того чтобы обеспечить тех пациентов, которые не в состоянии приобретать препараты лучших

мировых производителей. Но и последние препараты, конечно, тоже должны быть представлены в полном объеме.

Что же касается факторов риска по развитию ишемического инсульта, по данным INTERHART и INTERSTROKE, на 1-м месте артериальная гипертензия, 2-м – заболевания сердца, 3-м – курение, 4-м – дислипидемия, СД – на 7-м, стресс – 9-м, отсутствие регулярной физической активности – 9-м [8].

Для эндокринологов и диабетологов представляется довольно странным, что СД не стоит в первых рядах по факторам риска острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта по данным исследования. Но, тем не менее, это может быть связано с тем, что пациенты с СД своевременно начинают изменять свой образ жизни и применять фармакологические препараты. Хотя известно, что СД типа 2 сокращает жизнь на 5–10 лет в зависимости от длительности заболевания, но нередко пациенты с СД, которые следуют всем рекомендациям, живут дольше, чем население в среднем.

Поэтому в нашей статье мы хотим рассказать о важности модификации образа жизни и самоконтроля при СД, а также привлечь внимание врачей к тем пациентам, которые не желают следовать рекомендациям. Это прекрасно прослеживается во всех странах мира благодаря изучению среднего уровня показателей гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов с СД, который более чем у 1/2 пациентов превышает целевые значения, несмотря на лечение современными и очень эффективными сахароснижающими препаратами.

К сожалению, наши пациенты нередко нарушают все рекомендации эндокринологов относительно своего лечения и негативно воспринимают необходимость изменения своего образа жизни. Что же может улучшить подобную ситуацию, как помочь больному поверить в необходимость изменений и добиться успехов в своем лечении под контролем лечащего врача? Как же реально мы сможем помочь нашим пациентам, особенно тем, кто не следует рекомендациям врачей? Это действительно непросто, тут от врача требуются длительное время на консультации, психологическая поддержка и частые контакты при любых проблемах больного, что не всегда реально в нашей жизни, особенно принимая во внимание нагрузку врача-эндокринолога в наших поликлиниках и время на прием пациента. Конечно, после постановки диагноза и выбора терапии необходимо направить пациента с самого начала заболевания в диабетологический центр или на специальное обучение в школу пациентов с СД [9], где они смогут получить те знания, которые в дальнейшем помогут принять свое заболевание, научиться управлять им, улучшить качество жизни и ощутить себя полноценным членом общества и прожить полноценную жизнь.

Индивидуализация терапии

Мы не сможем обсудить в этой статье все аспекты модификации образа жизни, но остановимся на некоторых важных модифицируемых факторах и роли медицинских работников в улучшении качества жизни пациентов с СД. Если успешно проводить самоконтроль в широком смысле, то результаты обычно очень хорошо влияют на течение и прогноз СД, приводя к снижению риска развития осложнений, связанных с заболеванием. Также отмечается повышение качества жизни, общего физического и эмоционального благополучия. Наиболее перспективно модифицировать образ жизни у пациентов с впервые выявленным заболеванием, когда еще сохранены когнитивные функции и больные настроены положительно к лечению и профилактике осложнений СД. Осознав и приняв свое заболевание, понимая серьезность ситуации, они уже будут мотивированы на получение хороших результатов и адекватно воспримут рекомендации по диетическому режиму, физическим упражнениям, контролю гликемии.

Но, к сожалению, как показывает опыт, со временем пациенты часто возвращаются к обычному комфортному для них образу жизни, игнорируют все лечебные рекомендации, особенно при отсутствии мотивации, и не проходят вовремя обучение. Для успешного лечения своего заболевания пациент с самого начала СД должен активно принимать участие в комплексном лечении, ориентируясь на свои предпочтения, потребности и ценности. Индивидуализация как немедикаментозного, так и медикаментозного лечения, а также профилактика осложнений у данного конкретного пациента выходит сейчас на первый план во всем мире в лечении пациентов с СД [5, 6, 12]. Врач выступает в роли помощника, советчика пациента, обсуждает с ним новые методы медикаментозного лечения, очень уважительно относится к нему и вместе с ним подбирает необходимую схему лечения с учетом индивидуальных целей гликемии. Основой любой программы лечения СД типа 2 являются обучение пациентов подбору индивидуальной диеты, выбору физических упражнений в каждом конкретном случае. Важной составляющей остаются полное доверие пациентов своему лечащему врачу и обучающей его команде, искреннее желание медицинских работников помочь больному в соблюдении рекомендаций. Необходимо подробное обсуждение всех предпочтений пациента для выбора той или иной терапии с целью повышения качества жизни. При СД типа 2, начиная с самых ранних стадий, большое внимание следует уделять профилактике риска ССЗ. Чрезвычайно важно мотивировать больных СД на снижение таких факторов риска, как курение, низкая физическая активность и неправильное питание. Пациенты с СД должны быть информированы и о других факторах риска (дислипидемия, алкоголь, артериальная гипертензия, гипогликемия и гипергликемия, абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность) и об их влиянии на развитие осложнений и сопутствующих заболеваний.

Чтобы помочь пациентам изменить свой образ жизни, нужно учитывать и их готовность к изменениям, восприятие своего заболевания и ряд других факторов, косвенно связанных с наличием диабета, например, депрессию, разные психосоциальные проблемы, любые неблагоприятные воздействия на качество жизни. Безусловно, психологически положительное воздействие на изменения образа жизни оказывают частые контакты с медицинским персоналом, в том числе телефонные звонки, почтовые напоминания, что может способствовать выполнению назначений и посещению специалистов в определенное время для коррекции лечения. Модификация поведения, мотивационное интервью, самоконтроль гликемии, расширение прав и возможностей пациента, помощь в повышении его активности оказывают благоприятное воздействие на особенности течения заболевания и помогают добиться индивидуальных целей в лечении и профилактике осложнений. Необходимо готовить работников здравоохранения по оказанию поддержки пациентам в изменении образа жизни. Исследования показали, что именно такие специалисты вызывают большее доверие у пациентов, что влияет на повышение усвоения пройденного материала и общую удовлетворенность от проведенных занятий [6, 12]. Медицинские сестры, получившие специальную подготовку в области диабета, могут обеспечить высокий уровень помощи пациентам. В таком случае врачи эндокринологи смогут непосредственно заниматься подбором индивидуальных схем терапии: выбором инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов, переводом с одного препарата на другой, профилактикой, выявлением и лечением осложнений. Важная роль в лечении пациентов с СД принадлежит и врачам-подиатрам, специализирующимся на проблемах профилактики и лечения синдрома диабетической стопы. Очень хотелось бы, чтобы эта специальность была признана в нашей стране, учитывая

все социальные и экономические последствия данного тяжелого осложнения СД.

Структурированные обучающие программы

Несмотря на то что модификация образа жизни и правильное питание являются основой любого лечения, практически всем пациентам СД типа 2 требуется медикаментозное лечение, нередко включающее и инсулинотерапию. Успех проводимой терапии будет зависеть от убежденности пациента в необходимости регулярного приема назначенных препаратов, поэтому больные должны иметь представление об их действии, способности предотвратить риск развития ССЗ, потенциальных побочных эффектах. Так как у пациентов с СД типа 2 уже могут присутствовать другие сопутствующие заболевания, то подбирать терапию следует более тщательно, используя комбинированные препараты с целью снижения количества принимаемых лекарств, чтобы пациент в какой-то момент не бросил все проводимое лечение и не перестал посещать специалистов. Врачам-эндокринологам часто нужна консультативная помощь кардиологов, неврологов, психологов. Вряд ли возможно найти индивидуальный подход и разобраться в особенностях жизни пациентов во время коротких разовых консультаций, поэтому возрастает роль обучающих команд в школах больных СД. Обучение пациентов с СД является интегрирующим компонентом лечебного процесса, что должно обеспечивать больных знаниями и навыками, способствующими достижению конкретных терапевтических целей [1, 9]. В любой стране мира существуют структурированные высококачественные образовательные программы по обучению пациентов с СД, подготовленные компетентными экспертами в области диабетологии. Эти программы должны быть гарантированного качества и оцениваться по ключевым критериям по обеспечению устойчивого восприятия со стороны наших пациентов, кроме того, должны основываться на доказательной медицине и удовлетворять потребности каждой отдельной личности.

Структура программ учитывает основные принципы педагогики и всегда имеет конкретные цели обучения. Цели и задачи обучения должны быть конкретизированы в соответствии с актуальным состоянием пациента и предусматривают овладение навыками самоконтроля [7, 24]. *Обучение обязательно должно способствовать развитию убеждений о необходимости получения знаний о своем заболевании и навыков управления диабетом не только для самого пациента, но и для его семьи и лиц, осуществляющих уход за ним.* Обучающие мероприятия следует проводить со всеми больными СД от момента выявления заболевания и на всем его протяжении. В школу диабета направляются больные, не проходившие обучения (первичный цикл), или больные, уже прошедшие обучение (на повторные циклы), для поддержания уровня знаний и мотивации или при появлении новых терапевтических целей. Специально разработанные структурированные программы существуют для конкретных контингентов больных, составлены в соответствии с возрастом пациентов, типом СД, длительностью заболевания, потребностями обучающихся и особенностями терапии. В 7-м издании Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД [9] даны основные рекомендации по организации школ для больных СД в России, о структурированных программах и характере обучения как группового, так и индивидуального, а также по техническому оснащению этих школ. Структурированные программы для проведения обучения беременных женщин с СД и гестационным СД, безусловно, отличаются более авторитарным подходом, но, как показывает опыт работ этих школ, комплаентность в выполнении всех рекомендаций у беременных пациенток с СД обычно значительно выше, что связано с их высокой

мотивацией и заботой о будущем потомстве. То же касается и родителей детей с СД типа 1. Очень важны структурированные программы по образованию детей и подростков с СД типа 1, что помогает развить навыки управления СД, решения жизненных проблем, подростки учатся проводить самостоятельный мониторинг глюкозы в крови, соблюдать правильный режим инсулинотерапии, получают советы по физической активности, диетические рекомендации, что приводит к повышению общего качества жизни и улучшению гликемии. Структурированная учебная программа должна быть основана на фактических данных, эффективных примерах, с большим количеством вспомогательных материалов и возможностью записи на электронных носителях или в собственных бумажных дневниках в зависимости от склонностей пациента. Занятия должен проводить хорошо обученный педагог – или врач, или медицинская сестра, которые должны быть компетентны в особенностях обучения конкретной группы пациентов и хорошо знать принципы и содержание конкретной программы.

Программы подразумевают строго практическую направленность и доступность для восприятия. В обязательные разделы обучающих программ входят: общие сведения о СД; особенностях питания; физической активности; самоконтроле гликемии; сахароснижающих препаратах; инсулинотерапии (подробно для больных, получающих инсулин); гипогликемии; поздних осложнениях СД; контрольных обследованиях при СД [9]. Сравнение групп с обучением и без него трудно осуществить в рамках рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, поэтому с целью оценки гликемического контроля и качества жизни при сравнении этих групп чаще используется измерение HbA_{1c}. Обычно после 6 мес обучения отмечаются снижение уровня HbA_{1c} на 1% и более и улучшение качества жизни. У взрослых пациентов с СД типа 1 структурированные образовательные программы ассоциируются с повышением психологического благополучия, снижением тревожности и улучшением качества жизни. Есть специальные программы для пациентов, которые страдают от частых гипогликемий. Такие программы помогают улучшить гликемический контроль. У пациентов с СД типа 2 структурированные программы образования также ассоциируются с повышением психологического благополучия, снижением тревожности и общим улучшением качества жизни. Большинство проведенных исследований показало некоторое снижение HbA_{1c} только вследствие проведенного обучения [12].

Следует привлекать членов семьи и друзей в обучение пациентов для их поддержки в модификации образа жизни и лечения. Членам семей следует знать и понимать проблемы данного пациента с СД, следить за гликемией своих родственников и прикладывать усилия для модификации их образа жизни, как и своего, а также вместе посещать структурированные групповые занятия в школе СД. Образовательная программа должна помочь пациентам выполнять мониторинг уровня глюкозы в крови в домашних условиях на регулярной основе и уметь управлять своим лечением в зависимости от полученных результатов, регулировать инсулинотерапию для достижения своего целевого уровня HbA_{1c}, знать и соблюдать диетические рекомендации, четко представлять свой режим дня и уметь распознавать гипогликемию, а также знать причины, к ней приводящие, и уметь купировать ее приступы.

Особое внимание в обучении пациентов с СД типа 2 следует уделить рискам, связанным с курением. Оно выходит практически на 1-е место по независимым факторам риска развития ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца, инсульта, заболевания периферических артерий и преждевременную смерть [13]. А эти состояния, в свою очередь, являются основной причиной инвалидизации и смертности

среди пациентов с СД типа 2. Прекращение курения существенно снижает риски развития ССЗ, хотя это зависит от сроков отказа от курения. Если пациент курит более 1 пачки сигарет в день, у него в 3 раза больше шансов умереть в возрасте 45–64 года и в 2 раза больше шансов умереть в возрасте 65–84 года, чем у некурящих. В отношении развития микрососудистых осложнений прослеживается менее четкая связь, но исследования показали, что курение является существенным фактором риска развития хронической болезни почек (ХБП). Риск повышается с увеличением частоты и продолжительности курения. Если человек выкуривает 1 пачку сигарет в день в течение 15 лет, то это значительно повышает риск ХБП [14]. Также есть данные, что курение может быть фактором риска для прогрессирования диабетической ретинопатии при СД типа 1, но это не отмечено у пациентов с СД типа 2 [15, 16]. Все же среди пациентов с СД курение распространено меньше, чем среди населения в целом, что, видимо, связано с их обучением и стремлением врачей объяснить последствия этой вредной привычки на дальнейшее течение заболевания. В любом случае задача врачей, работающих с такими пациентами, убедить их бросить эту вредную привычку и помочь облегчить данный процесс, обеспечив постоянную поддержку в этот трудный для пациента период. Помимо мотивационной помощи для некоторых пациентов следует включить и фармакологические препараты с заменой никотина по схеме, пластыри, содержащие никотин, Никоретте и др. Исследования показали, что в этом случае увеличивается число бросивших курить с 14 до 40%. Помогают в решении этой проблемы и групповая терапия с участием психологов и популярная литература. Рецидив с курением остается проблемой даже у тех пациентов, которые успешно бросили эту привычку на один год. Частота рецидивов составляет 23–40% [17]. До сих пор недостаточно исследований в отношении других негативных влияний на риск развития иных осложнений СД. Но в любом случае медицинским работникам должны объяснять риски для здоровья, связанные с курением, и поощрять пациентов бросить курить. Они должны проинформировать пациента о возможной дополнительной помощи по прекращению курения и направить к психологам при необходимости.

Не следует забывать и о рисках пассивного курения, на что в последнее время стали обращать особое внимание, так как в исследованиях было показано, что даже у некурящих пациентов воздействие табачного дыма повышает риск развития ишемической болезни сердца на 30%. Пациенты должны быть осведомлены об этом и стараться избегать табачного дыма в помещениях, где они находятся, это уже может снизить риск заболеваний [10, 11]. Обратимся к исследованиям, изучающим связь психологических, социальных факторов и СД, что сейчас становится очень актуально. Исследования по эффективности психотерапии при диабете практически не рассматриваются в данных работах. Модификация поведения, мотивация, когнитивно-поведенческая терапия, постановка целей, приверженность проводимой терапии требуют большой психотерапевтической работы. Существует доказательство того, что решение некоторых психологических и социальных факторов может повлиять на способность пациентов с диабетом улучшить свой контроль СД. Кроме того, часто больные страдают депрессией, тревогой, расстройствами пищевого поведения и разными поведенческими проблемами, включая психологические стрессы, индивидуальные для каждого из них. Больные СД, имеющие в анамнезе депрессию, более склонны к развитию диабетических осложнений, чем пациенты, не страдающие депрессией. Но и в отсутствие депрессии уже факт наличия СД может способствовать психоэмоциональным изменениям. Часто пациентов угнетает необходимость следования строгим рекомендациям по соблюдению диеты, ежедневному

приему лекарств, частый контроль уровня глюкозы в крови, массы тела и др. У некоторых из них могут появиться явные признаки и симптомы депрессии и тревоги, а также другие психические расстройства, которые могут расцениваться как сопутствующие заболевания. Диагностика и лечение депрессии помогает снизить психологическую и эмоциональную нагрузку, способствует улучшению контроля гликемии [18]. Очень важно участие неврологов и психиатров в обучении пациентов с СД.

Гиподинамия

Одними из основных факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД типа 2 являются неправильное питание и физическая инертность (Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям, 2010, Женева, Всемирная организация здравоохранения). Это относится и ко всему населению в целом, но при СД приобретает особо важное значение из-за гипергликемии, которая вносит свой существенный вклад в поражение сосудистой стенки как мелких, так и крупных сосудов.

Рассмотрим некоторые вопросы по борьбе с гиподинамией пациентов с СД. Физическая активность приносит таким больным значимые улучшения здоровья и качества жизни, кроме того, выработка эндорфинов при этом помогает бороться с депрессией. Продолжительность, частота и интенсивность занятий решаются индивидуально. По возможности, следует стремиться к тому, чтобы в команды по обучению пациентов с СД входили специалисты по лечебной физкультуре, что очень распространено за рубежом. Прежде чем самостоятельно приступать к программе упражнений, пациентам следует обратиться за профессиональным советом, особенно если уже есть осложнения диабета, гипогликемии или другие медицинские проблемы. Пациенты должны быть тщательно обследованы для диагностики макрососудистых или микрососудистых осложнений. При их наличии показан индивидуальный режим упражнений под контролем специалистов. Плавание является идеальным упражнением как при СД типа 1, так и типа 2. В настоящее время особое внимание уделяется продолжительности физической нагрузки, так, ходьба в течение 40 мин оказывается более эффективной, чем 4 раза по 10 мин. Очень важно, чтобы физическая активность поддерживалась на протяжении всей жизни пациентов, и роль медицинских работников для их поддержки в этом отношении очень важна. Специальные структурированные программы упражнений даже при продолжительности от 8 нед до 1 года помогают улучшить гликемический контроль и снизить сердечно-сосудистые факторы риска у людей с СД типа 2 со снижением уровня HbA_{1c} на 0,6%, кроме того, это способствует снижению содержания повышенного уровня триглицеридов и количества висцеральной жировой ткани [19, 20]. Задача врача – всячески поощрять физическую активность у пациентов с СД для улучшения контроля гликемии и снижения сердечно-сосудистых факторов риска. Хотя и непросто менять малоподвижный образ жизни, но под влиянием медицинских работников пациенты начинают больше двигаться и заниматься физическими упражнениями. Некоторые предпочитают групповые занятия и спортивные клубы при их доступности для населения. Иногда и в школах диабета есть условия для проведения групповых занятий по структурированным программам и возможность индивидуальных занятий на тренажерах, что, безусловно, облегчает привлечение пациентов к таким занятиям. Конкретные рекомендации для взрослых пациентов с СД (в возрасте 18–64 года) в отношении физической активности – минимум по 2,5 ч (150 мин) в неделю занятий умеренной интенсивности, или 75 мин в неделю при занятиях аэробикой высокой интенсивности, или сочетание средней и высокой интенсивности аэробных физических нагрузок. Все будет зависеть от пациента и его

физической подготовки. Для повышения качества жизни больных и профилактики ССЗ рекомендуются упражнения на выносливость (например, ходьба, бег, плавание, аэробика, игры с мячом или катание на лыжах).

Любой вид физической активности, любое движение, связанное с расходом энергии, – будь то спорт, работа по дому, в саду, хождение по лестнице или как-то связанная с работой физическая активность – дают положительные результаты и благоприятно сказываются на контроле СД. Что касается пожилых людей с СД типа 2 (в возрасте 65 лет и старше) с наличием хронических заболеваний, то им следует избегать бездельности и стараться быть физически активными. Пожилые люди должны стараться делать упражнения хотя бы через день, чтобы улучшить свое здоровье, гликемический контроль и качество жизни. Пациентам с СД типа 1 желательно ежедневно заниматься физическими упражнениями, как аэробными, так и с нагрузкой на мышцы, и упражнениями на выносливость с низкими грузами [21]. В случае наличия пролиферативной диабетической ретинопатии физические нагрузки не показаны из-за возможности кровоизлияний в стекловидное тело. При диабетической нефропатии с наличием микроальбуминурии (более 20 мг/мин альбумина с мочой) или протеинурией (более 200 мг/мин белка с мочой) физическая активность высокой интенсивности не рекомендуется. Пациенты должны быть хорошо осведомлены о влиянии физических нагрузок на гликемию и уметь проводить корректировку терапии в зависимости от характера и длительности упражнений и уровня гликемии. Эти знания они должны получить при обучении в школе для пациентов с СД или в индивидуальных беседах. Перед началом физических нагрузок за 2 ч до начала упражнения следует употребить в среднем 2 стакана воды для исключения возможной дегидратации. При гликемии ниже 5,5–6 ммоль/л показан дополнительный прием углеводов, а при высокой гипергликемии физические нагрузки могут ухудшить показатели и привести к развитию кетоацидоза или других осложнений. Пациенты с СД и ХБП должны особенно тщательно следить за своим уровнем гликемии и не допускать гипогликемий, так как последняя вызывает ишемию почек и способствует прогрессированию ХБП [23].

Диетотерапия

Изменение рациона питания является необходимым условием улучшения гликемического контроля, потери массы тела, снижения HbA_{1c}, гиперлипидемии у пациентов с СД типа 2. Остановимся на приеме алкогольных напитков, что вызывает много вопросов у ряда наших пациентов.

Алкоголь, как известно, оказывает некоторые положительные и отрицательные воздействия на организм человека и приводит к определенным психологическим последствиям. Небольшое количество алкоголя, особенно это касается красного вина, оказывает антиоксидантное и умеренное гипохолестеринемическое действие. Но избыточное употребление способствует прибавке массы тела, повышению артериального давления (АД), потере магния организмом, повышению агрегации тромбоцитов, токсическому поражению печеночных клеток. Употребление алкогольных напитков возможно в количестве не более 20–30 г/сут чистого этанола для мужчин (50–60 мл водки, 200–250 мл сухого вина, 500–600 мл пива) и 10–20 г для женщин [9]. При употреблении более 40 г алкоголя в день увеличивается риск развития заболеваний печени и гипертензии, а также некоторых видов рака, особенно у курящих пациентов. Для женщин употребление алкоголя более 24 г в день увеличивает риск развития заболеваний печени и рака молочных желез. Пациенты с СД могут употреблять алкоголь в умеренных количествах, но они не должны превышать целевой уровень, также как и здоровые люди. Из-

быток алкоголя может приводить к нераспознанным гипогликемиям, что негативно влияет на когнитивные функции, которые и без этого нарушаются у данных пациентов при давности СД типа 2 более 9–10 лет. Не следует забывать о негативном влиянии алкоголя на прибавку массы тела. Полное воздержание от него следует рекомендовать пациентам с панкреатитом, диабетической дистальной сенсомоторной нейропатией, гипертриглицеридемией, неалкогольной жировой болезнью печени и другими заболеваниями печени [9]. В обучении пациентов очень приветствуется участие врачей – диетологов и диетсестер, так как это, согласно международным исследованиям, помогает значительно улучшить контроль СД [18]. Пациентам с СД необходимо получить у эндокринологов или диетологов рекомендации по диетотерапии и составу продуктов в зависимости от индивидуальных предпочтений, и в дальнейшем следовать рекомендациям по здоровому питанию, и вести свой индивидуальный дневник питания, который включает калорийность пищи и состав продуктов, хотя бы в начале заболевания. Сейчас есть бумажные дневники для больных СД типа 1 и 2, которые могут заполнять пациенты. Кроме того, появилось много программ в Интернете для заполнения дневников в электронном виде, что облегчает взаимодействие врачей и пациентов и дает возможность пересылать дневники лечащему врачу для проверки и коррекции нарушений в диете. Видимо, в дальнейшем это будет более распространено. Диетическое лечение больных СД, вне зависимости от массы тела и вида сахароснижающей терапии, предполагает включение в рацион продуктов, богатых растительными волокнами – клетчаткой (овощи и зелень, крупы, изделия из муки грубого помола), фруктов, нежирных молочных и мясных продуктов, умеренное употребление растительных масел, богатых мононенасыщенными жирными кислотами, и сокращение животных жиров с полным исключением трансжиров, что ведет к снижению массы тела и улучшению контроля гликемии. Общее потребление жиров должно быть снижено до 25–30% и менее потребляемой энергии, а потребление насыщенных жиров – до 7% и менее с увеличением потребления клетчатки не менее чем 15 г на 1000 ккал.

Высокий уровень потребления трансжиров, которые происходят из насыщенных жиров, содержащихся в продуктах животного происхождения, повышает угрозу коронарного тромбоза. Трансжиры содержатся в таких продуктах, как маргарин, торты и бисквиты. В крови трансжиры превращаются в триглицериды, высокий уровень которых может способствовать прогрессированию ССЗ и приводить к повышению уровня холестерина. При высоком потреблении насыщенных жиров увеличивается уровень атерогенных липопротеидов низкой плотности и ведет к повышению холестерина. Большое количество насыщенных жиров содержится в красном мясе, жирных молочных продуктах и жареной пище. Если ограничение этих продуктов не приводит к целевым значениям показателей липидограммы, то в комплекс лечения обязательно включаются гиполипидемические препараты (статины). В питании пациентов рекомендуется употребление морепродуктов, нежирных сортов рыбы и продуктов, содержащих сою. Следует ограничить количество соли в питании до 3,5 г в день, а при риске ССЗ – до 1,5 г в день. При нормальной массе тела диета должна быть физиологичной, и ограничение калорийности не требуется. Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (2015 г.) пациентам с СД типа 2 и избыточной массой тела/ожирением, не получающим инсулин, рекомендуется умеренно гипокалорийное питание с дефицитом калорий 500–1000 ккал/сут, но не менее 1500 ккал/сут (мужчины) и 1200 ккал/сут (женщины) [9]. Последние исследования показывают, что как низкожировая, так и низкоуглеводная диета приводят к сопоставимым результатам

в отношении снижения массы тела и контроля гликемии, но в любом случае продуктов с высоким содержанием жиров и простых углеводов следует избегать. Количество белков в пище не должно превышать 1 г/кг массы тела. Диетические ограничения белка (менее 0,8 г/кг в день) рекомендуются у пациентов с ХБП в стадии 3б и выше. Риск развития нефропатии и почечной недостаточности снижается при многофакторном подходе к лечению при контроле гликемии, АД, снижении уровня липидов, приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, ацетилсалициловой кислоты, отказе от курения, правильном питании и т.д.

Пациенты с СД типа 1 и 2, получающие инсулин перед едой, должны уметь подсчитывать углеводы по системе хлебных единиц, хорошо знать взаимозаменяемость продуктов, богатых углеводами, и уметь корректировать дозу вводимого перед едой инсулина с учетом индивидуальной чувствительности.

Некоторые проблемы детей и подростков

Пока еще плохо отработаны структурированные программы по переходу пациентов с СД типа 1 из педиатрической во взрослую эндокринологическую службу. Это требует участия не только эндокринологов, но и психологов, учитывая сложности переходного периода у подростков. В это время им требуется особое внимание и забота со стороны медицинских работников, семьи и друзей. Тяжелая гипогликемия может негативно повлиять на качество жизни пациентов с СД, получающих лечение инсулином, особенно у тех, кому диагноз был поставлен впервые. В то же время исследования показали, что частые изменения дозы инсулина под контролем гликемии на качество жизни не оказывают особого влияния. Контроль гликемии в крови и отсутствие гипогликемий значительно повышают качество жизни. Сами пациенты с СД, родители детей с СД, родственники и друзья пациентов при тесном контакте с лечащим врачом должны прикладывать все усилия, чтобы избежать тяжелой гипогликемии и способствовать выполнению назначенных схем лечения, проведению самоконтроля и соблюдению правильного диетического режима. Скрининг в отношении ранних признаков микрососудистых осложнений у детей и подростков чаще рекомендуют проводить с 12 лет, хотя часто это решается индивидуально. Любые признаки наличия осложнений СД у детей и подростков, как уже ранее упоминалось (например, микроальбуминурия или начальные проявления диабетической ретинопатии), указывают на последующее прогрессирование микрососудистых осложнений.

В связи с этим для снижения данного риска следует стараться поддерживать гликемический профиль как можно ближе к норме. При сохранении неудовлетворительного контроля гликемии ($HbA_{1c} > 10\%$) риск развития диабетической ретинопатии у подростков с диабетом возрастает примерно в 8 раз [15, 16].

Дети проводят 30–40% своего времени в школе вне прямого контроля их родителей. Во время их учебы могут отмечаться эпизоды гипергликемии или гипогликемии в любой момент. Образовательные и медицинские услуги должны быть представлены в школах, чтобы гарантировать качественную медицинскую помощь детям с СД как в рамках учебного дня, так и вне его. В школах, где учатся пациенты с СД, должно быть все необходимое для контроля СД – глюкоза, глюкометры, инсулин для инъекций и т.д. Безусловно, маленькие пациенты с СД должны получать адекватную терапию и иметь возможность получать помощь в подсчете хлебных единиц и коррекции дозы инсулина. В связи с этим медицинскому персоналу в учебных заведениях хорошо было бы проходить подготовку для умения оказать помощь пациентам как с СД типа 1, так и типа 2 в связи с угрожающим ростом этого заболевания у подростков. К сожалению, в нашей стране такая подготов-

ка школьных медсестер практически не проводится, но, видимо, этот вопрос следует решать.

Вопросы самоконтроля

В отношении взрослых пациентов с СД, по предложениям наших зарубежных коллег, в новых подходах к лечению происходит фокусировка на самом пациенте, который принимает активные действия в отношении лечения своего заболевания, и предполагается его добровольное и самостоятельное участие в принятии ежедневных решений в управлении и контроле заболевания. Безусловно, это может сделать только обученный пациент, но в дальнейшем роль обучающей команды и врача будет заключаться в поддержке больного и принятии совместных решений в зависимости от собственных ценностей, убеждений или пожеланий конкретного пациента без авторитарного навязывания изменений. Хотя, безусловно, некоторые пациенты требуют и авторитарного подхода в рекомендациях, но это уже становится ясным для опытного врача при вторичных беседах и консультациях. Целью является повышение внутренней мотивации пациентов в улучшении гликемического контроля, модификации образа жизни и проведении самоконтроля гликемии [20, 21].

Важно помнить, что без проведения самоконтроля пациентами все проводимое лечение может оказаться неадекватным и даже неэффективным в ряде случаев. Определение гликемии как натощак, так и после еды с записью показателей в дневнике самоконтроля – это единственное средство, помогающее и лечащему врачу, и пациенту скорректировать назначенное лечение для достижения оптимальных целей гликемического контроля заболевания. Пациент должен быть достаточно образован и мотивирован на использование результатов самоконтроля для изменения плана лечения. Помимо контроля гликемии больным следует следить за своим самочувствием, показателями АД, питанием, соблюдать режим физических нагрузок с учетом интенсивности и продолжительности физической активности, понимать связь любых изменений в самочувствии с показателями гликемии, АД и др. Интенсивность и частота самоконтроля зависят от особенностей течения заболевания и решаются совместно с лечащим врачом. В связи с тем, что была выявлена связь между постпрандиальной гипергликемией, гликемической вариабельностью и увеличением риска ССЗ, прогрессированием микрососудистых осложнений, определения гликемии натощак, как это не редко делается в практике, совершенно недостаточно. У мотивированных и прошедших обучение пациентов всегда есть приборы для экспресс-анализа гликемии (глюкометры), которыми они легко пользуются и обычно не испытывают неудобств из-за частого контроля гликемии. Как ранее было сказано, это не влияет на ухудшение качества жизни. Скорее, наоборот, у пациента с СД появляется возможность жить активной и полноценной жизнью, что помогает снизить риск поздних осложнений. В исследовании ROSSO было показано, что в группе самоконтроля ($n=1479$) наблюдался существенно более низкий процент осложнений без смертельного риска, чем в группе без самоконтроля ($n=1789$), и самоконтроль снизил риск смертельных осложнений на 51% в течение 6,5-летнего исследования [22].

Смысл самоконтроля в умении пациента управлять своим лечением в зависимости от показателей гликемии. Конкретные вопросы по целевому уровню гликемии решаются с лечащим врачом, который проводит анализ показателей по записям в дневнике и коррекцию проводимой терапии при визите пациента или при общении в Интернете, особенно в начале лечения с пояснением всех данных рекомендаций. Есть общие рекомендации [9] по частоте проведения этих определений. Так, при СД типа 2 у пациентов, принимающих пероральные саха-

роснижающие препараты, и/или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, и/или базальный инсулин, – не менее 1 раза в сутки в разное время и 1 гликемический профиль (не менее 3 раз в сутки) в неделю. В дебюте заболевания и при декомпенсации – ежедневно несколько раз в сутки. В случае лечения готовыми смесями инсулина – не менее 2 раз в сутки в разное время и 1 гликемический профиль (не менее 3 раз в сутки) в неделю. При СД типа 1 и 2 на интенсифицированной инсулинотерапии самоконтроль следует проводить не менее 4 раз в сутки (перед введением базального инсулина 1 или 2 раза в сутки утром и/или вечером) и до 3–4 раз в сутки ежедневно (перед завтраком, обедом, ужином, на ночь). Иногда исследование проводится ночью (в 3–4 ч) для исключения передозировки инсулина продленного действия в вечерней инъекции. Более редко гликемия определяется у пациентов, получающих лечение одной диетой, а значительно более часто – у беременных с СД, причем у них уровень сахара проверяется до еды и через 1 час после еды, перед сном, в 3:00 и 6:00. Дополнительные измерения проводят при любых изменениях самочувствия, декомпенсации СД, любых изменениях в питании, режиме дня, при стрессе и заболеваниях, физических нагрузках, подозрениях на ночную гипогликемию (в 2–4 ч ночи). Особого внимания требует самоконтроль при диабетической нефропатии из-за склонности к гипогликемиям. При диабетической нефропатии контролировать гликемию следует ежедневно перед каждым приемом пищи, через 2 ч после еды и на ночь. Для исключения эпизодов ночных гипогликемий следует определять гликемию ночью (в 2:00–3:00 ч), особенно при подозрении на возможность ночной гипогликемии [23].

Структурированный самоконтроль (Structured Testing Program) проводят у пациентов с СД типа 2, не получающих инсулинотерапии, и предполагают частое определение гликемии, т.е. гликемического профиля – измерение гликемии за короткие интервалы времени в течение нескольких дней [24]. По последним данным, структурированный самоконтроль действительно помогает улучшить контроль гликемии, и интересен тот факт, что некоторые хорошо обученные пациенты с СД типа 2 сами начинают более часто проводить исследования гликемии вне рекомендованного графика, не испытывая от этого каких-либо стрессов, а скорее, наоборот, понимая, что в действительности это повышает качество их жизни, так как они уже научились справляться со своим заболеванием в зависимости от полученных результатов при самоконтроле.

Глюкометры

Уровень глюкозы должен определяться в плазме, а не в капиллярной крови для стандартизации показателей и отсутствия зависимости от гематокрита, так как изменение гематокрита на каждые 10% сопровождается изменением показателя измеряемого уровня глюкозы в цельной крови на 2,6%. Это связано с существенной разницей в концентрации воды в плазме и эритроцитах, что определяет разную степень разведения измеряемой пробы. Результаты исследования гликемии в цельной крови на 10–15% ниже, чем в плазме. В настоящее время рекомендуется применять глюкометры, калиброванные по плазме. Для диагностики СД глюкометры не применяются. Исследование гликемии в таком случае должно проводиться в лаборатории. Результаты исследования одной пробы крови глюкометрами разных производителей могут отличаться и, как это ни парадоксально, каждый из полученных результатов может быть правильным. Аналогичная ситуация возникает, когда начинают сравнивать значения уровня глюкозы, полученные на глюкометре и стационарном биохимическом анализаторе, определяющем уровень глюкозы в плазме. По рекомендации Международной организации по стандартиза-

ции (International Organization for Standardization – ISO) более 95% результатов определения глюкозы крови с помощью глюкометра должны быть в пределах $\pm 0,8$ ммоль/л для уровня глюкозы крови менее 4,1 ммоль/л и $\pm 20\%$ – для уровня глюкозы крови выше 4,1 ммоль/л. Например, при уровне глюкозы в плазме крови 8 ммоль/л любой глюкометр будет считаться точным, если покажет результат от 6,4 до 9,6 ммоль/л.

Оценить качество работы глюкометра может только лаборатория, имеющая сертификат на проведение таких исследований. Для глюкометров допустимое расхождение с лабораторным методом не должно превышать 10–15%, а коэффициент корреляции между данными прибора и лабораторным результатом не должен быть ниже 0,95. Точность измерения зависит от вида тестовых полосок, срока и условий их хранения (температура, влажность), навыков больного и других факторов (например, гематокрит, прием лекарственных препаратов). Правильная кодировка глюкометра – необходимое условие для работы всех существующих приборов данного вида. Кодирование – это «настраивание» глюкометра для определенной партии тест-полосок, что предполагает введение номера кода, который указан на упаковке, или вставку чипа, содержащего код, в глюкометр. Кодирование необходимо проводить каждый раз перед началом использования новой партии тест-полосок. Для обеспечения точности показателя кодировать нужно все глюкометры. Неправильно закодированный глюкометр дает неверные результаты измерений уровня глюкозы в крови до тех пор, пока не будет кодирован правильно. Показано, что почти 75% пациентов не всегда кодируют свои приборы верно [25–27]. Неправильно закодированный глюкометр может привести к существенным ошибкам в измерении уровня глюкозы в крови. В связи с этим возможны ошибки в дозировании инсулина в дозе от 1 до 3 Ед. В глюкометре Контур ТС с технологией без кодирования (No Coding™) исключается риск ошибок, связанных с неправильным кодированием. Каждая тест-полоска автоматически распознается глюкометром Контур ТС без участия пациента благодаря наличию специального электрода на каждой тест-полоске, поэтому пациенту кодировать прибор не нужно. В тест-полосках используется фермент нового поколения – флавино-аденин-динуклеотид глюкозодегидрогеназа, который имеет минимальную чувствительность к ацетаминофену (парацетамолу), мочевиной и аскорбиновой кислоте, у него нет интерференции с неглюкозными сахарами – мальтозой и галактозой. На точность показаний глюкометра Контур ТС не влияет значение гематокрита, поскольку учтена возможность его вариативности (до 70%). У прибора удобный для пациентов дисплей с крупным экраном (33 мм × 25 мм) и возможность отражать большой диапазон значений глюкозы (0,6–33,3 ммоль/л). Для ряда пациентов, определяющих сахар при низких и высоких температурах или в самолетах, или высокогорных условиях, этот глюкометр также подходит, так как рабочий диапазон температур довольно широкий – от 5 до 45°C при влажности от 10 до 93%, кроме того, отсутствует интерференция с кислородом. В использовании прибор прост и доступен [22]. В тест-полосках применяется технология капиллярного всасывания крови с маленьким размером капли крови 0,6 мкл с детекцией распознавания «недозаполнения». Кроме того, время измерения составляет всего 8 с. Память прибора рассчитана на 250 результатов. Глюкометр Контур ТС широко используется при СД типа 1 и 2; он подходит пациентам, активно путешествующим, часто летающим на самолете в командировки, или спортсменам и любителям, занимающимся альпинизмом, людям, нередко употребляющим напитки, содержащие мальтозу (некоторые соки, пиво и др.), а также для пациентов с измененным гематокритом вследствие ряда заболеваний

или при повышении мочевой кислоты в крови, приеме некоторых препаратов. Подойдет этот прибор и пациентам с СД на перитонеальном диализе, где используется икодекстрин как диализат (который метаболизируется в мальтозу).

Заключение

Только комплексный подход к лечению пациентов с СД, предполагающий модификацию образа жизни, самоконтроль гликемии, необходимую фармакотерапию при участии специалистов разного профиля и поддержке государства сможет улучшить метаболический контроль СД, качество и продолжительность жизни пациентов. А в плане долгосрочных прогнозов по росту СД типа 2, абдоминального ожирения и ССЗ следует обратить особое внимание на профилактику этих заболеваний, являющихся серьезным социально-экономическим бременем для любого государства [2]. Очень хочется надеяться, что это уже становится реальностью в наше время!

Литература/References

- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: МИА, 2012. / Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharnyi diabet: ostrye i khronicheskie oslozhneniia. M.: MIA, 2012. [in Russian]
- Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике. Сахарный диабет. 2010; 3: 6–13. / Dedov I.I. Sakharnyi diabet: razvitiie tekhnologii v diagnostike, lechenii i profilaktike. Sakharnyi diabet. 2010; 3: 6–13. [in Russian]
- Эндокринология. Руководство для врачей. В 2 т. Т. 2 Глава 1. Заболевания островкового аппарата поджелудочной железы. Под ред. С.Б.Шустова. СПб.: СпецЛит, 2011; с. 45. / Endokrinologiya. Rukovodstvo dlia vrachei. V 2 t. T. 2 Glava 1. Zaboлевaniia ostrovkovogo apparata podzheludochnoi zhelezy. Pod red. S.B.Shustova. SPb.: SpetsLit, 2011; s. 45. [in Russian]
- Alberti G, Zimmet P, Shaw J et al. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the international diabetes federation consensus workshop. Diabetes Care 2004; 27: 1798–811.
- Wilmot E, Idris I. Early Onset Type 2 Diabetes: Risk Factors, Clinical Impact and Management. Ther Adv Chronic Dis 2014; 5 (6): 234–44.
- Twenty-First Century Behavioral Medicine: A Context for Empowering Clinicians and Patients With Diabetes: A consensus report. Diabetes Care 2013; 36: 463–70.
- Подачнина С.В. Самоконтроль как метод лечения сахарного диабета. Справ. поликлин. врача. 2014; 6: 8–10. / Podachnina S.V. Samokontrol' kak metod lecheniia sakharnogo diabeta. Sprav. poliklin. vracha. 2014; 6: 8–10. [in Russian]
- Протасов К.В. Многофакторный подход к снижению сердечно-сосудистого риска: возможности комбинированной терапии амлодипином и atorvastатином. Consilium Medicum. 2014; 16 (5): 94–9. / Protasov K.V. Mnogofaktorny podkhod k snizheniiu serdechno-sosudistogo riska: vozmozhnosti kombinirovannoi terapii amlodipinom i atorvastatinom. Consilium Medicum. 2014; 16 (5): 94–9. [in Russian]
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. 7-е изд. М., 2015. Сахарный диабет. 2015; 18 (1S): 1–112. DOI: 10.14341/DM20151S1-112. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi. 7-e izd. M., 2015. Sakharnyi diabet. 2015; 18(1S): 1–112. DOI: 10.14341/DM20151S1-112. [in Russian]
- Vandivier RW. Learning to act on secondhand tobacco smoke exposure to limit risk for coronary heart disease. JAMA Intern Med 2014; doi:10.1001/JAMAINTERNMED.2014.4046.
- Rigotti NA, Park ER, Streck J et al. An intervention to address secondhand tobacco smoke exposure among nonsmokers hospitalized with coronary heart disease. Am J Cardiol 2014; 114: 1040–5.
- Management of diabetes. A national clinical guideline. 2010. <http://www.sign.ac.uk>
- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. Br Med J 2004; 328 (7455): 1519.
- Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P et al. Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. J Am Soc Nephrol 2004; 15 (8): 2178–85.
- Karamanos B, Porta M, Songini M et al. Different risk factors of microangiopathy in patients with type I diabetes mellitus of short versus long duration. The EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetologia 2000; 43 (3): 348–55.
- Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. Diabetologia 2001; 44 (2): 156–63.
- Persson L, Hjalmarson A. Smoking cessation in patients with diabetes mellitus: results from a controlled study of an intervention programme in primary healthcare in Sweden. Scand J Prim Health Care 2006; 24 (2): 75–80.
- Lloyd C, Hill J, Wallace C. The Psychology of Type 2 Diabetes. www.medscape.org/viewarticle/824061?src=wnl_cme_revw
- Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2006. London: John Wiley & Sons Ltd.
- Hill-Briggs F, Gemmel L. Problem solving in diabetes selfmanagement and control: a systematic review of the literature. Diabetes Educ 2007; 33 (6): 1032–50.
- Cefalu WT. Diabetes Care to date: «the hits just keep on coming!» Diabetes Care 2013; 36: 1801–3.
- Martin S et al. ROSSO study. Diabetologia 2006; 49: 271–8.
- Гарбузова М.А. Сахарный диабет и риски развития диабетической нефропатии. Справ. поликлин. врача. 2014; 3: 16–20. / Garbuzova M.A. Sakharnyi diabet i riski razvitiia diabeticheskoi nefropatii. Sprav. poliklin. vracha. 2014; 3: 16–20. [in Russian]
- Черникова Н.А. Роль самостоятельного мониторинга гликемии в комплексном управлении сахарным диабетом типа 2. Consilium Medicum. 2014; 16 (1): 68–72. / Chernikova N.A. Rol' samostoiate'l'nogo monitorirovaniia glikemii v kompleksnom upravlenii sakharnym diabetom tipa 2. Consilium Medicum. 2014; 16 (1): 68–72. [in Russian]
- Редькин Ю.А., Богомолов В.В., Древал А.В. Влияние различных факторов на эффективность самоконтроля при сахарном диабете. Consilium Medicum. 2011; 12: 54–7. / Red'kin Yu.A., Bogomolov V.V., Dreval' A.V. Vliianie razlichnykh faktorov na effektivnost' samokontroliia pri sakharnom diabete. Consilium Medicum. 2011; 12: 54–7. [in Russian]
- Raine CH 3rd. Self-monitored blood glucose: a common pitfall. Endocr Pract 2003; 9 (9): 137–9.
- Kristensen GB, Nerhus K, Thue G, Sandberg S. Standardized evaluation of instruments for self-monitoring of blood glucose by patients and a technologist. Clin Chem 2004; 50: 1068–71.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Волкова Екатерина Александровна – канд. мед. наук., доц. каф. эндокринологии им. В.Г.Баранова ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. E-mail: velena555@yandex.ru

Ворохобина Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии им. В.Г.Баранова ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Малыгина Ольга Федоровна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии им. В.Г.Баранова ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Дифференциальный диагноз боли в грудной клетке: в фокусе – заболевания органов пищеварения

Д.И.Трухан✉

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Проблема правильной диагностической трактовки боли в грудной клетке является одной из наиболее сложных и актуальных в клинике внутренних болезней. В статье рассмотрены особенности болевого синдрома при разных заболеваниях органов грудной клетки, освещены вопросы диагностики и дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: боль в грудной клетке, заболевания органов пищеварения, дифференциальный диагноз.

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И. Дифференциальный диагноз боли в грудной клетке: в фокусе – заболевания органов пищеварения. Consilium Medicum. 2015; 1: 63–67.

Differential diagnosis of chest pain: in focus digestive diseases

D.I.Trukhan✉

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12

The problem of proper diagnostic interpretation of chest pain is one of the most complex and urgent internal diseases. The article describes the features of pain in various diseases of the digestive system, covered issues of diagnosis and differential diagnosis.

Key words: pain in the chest, diseases of the digestive system, differential diagnosis.

✉dmitry_trukhan@mail.ru

For citation: Trukhan D.I. Differential diagnosis of chest pain: in focus digestive diseases. Consilium Medicum. 2015; 1: 63–67.

Проблема правильной диагностической трактовки боли в грудной клетке (БГК) является одной из наиболее сложных и актуальных в клинике внутренних болезней, поскольку боль может быть проявлением заболеваний сердечно-сосудистой системы, центральной и периферической нервной системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), костно-мышечно-суставной системы.

В соответствии с определением Международной ассоциации по изучению боли (IASP) боль определяется как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани». Следует помнить и о болевом пороге, который индивидуален для каждого: один и тот же уровень раздражения может выражаться как в незначительной, так и в сильной боли для раз-

ных людей [1]. Для патологии разных органов и систем характерна определенная схема возникновения и развития боли, которая нередко является патогномоничной. При наличии у пациента боли врач всегда должен анализировать ее, учитывая следующие характеристики: 1) начало; 2) развитие; 3) характер; 4) интенсивность; 5) продолжительность; 6) локализацию и иррадиацию; 7) миграцию; 8) причины усиления и облегчения боли [1–3].

У пациентов с БГК необходимо проводить дифференциальную диагностику с широким спектром заболеваний (см. таблицу). Прежде всего следует исключить urgentные, жизнеугрожающие заболевания и состояния, сопровождающиеся БГК: инфаркт миокарда, расслаивающая аневризма аорты, тампонада перикарда, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), пневмоторакс.

Наиболее частые причины возникновения БГК					
Сердечно-сосудистые		Легочные	Гастроэнтерологические	Костно-мышечно-суставные	Нервно-психические
ишемические	неишемические				
ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), коронарит (при миокардите, ОРЛ, системной красной волчанке, дерматомиозите)	Расслаивающая аневризма аорты, ТЭЛА, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный стеноз, перикардит, инфекционный эндокардит, кардиалгия (при миокардите, ОРЛ, пороках сердца и других заболеваниях сердца)	Пневмоторакс, плеврит, рак легкого, пневмония	Заболевания пищевода: синдром Бурхаве, синдром Мэллори–Вейсса, ГЭРБ, дивертикулы пищевода, инфекционный эзофагит, ахалазия кардии, эзофагоспазм, опухоли пищевода, ГПОД. Другие заболевания ЖКТ: язвенная болезнь желудка, рак кардиального отдела желудка, ХИБОП, гепато- и спленомегалия, холецистокардиальный синдром (при ЖКБ, холецистите, дисфункциях билиарного тракта)	Дорсопатия (остеохондроз позвоночника), миофиброзит, артрит грудино-ключичного сочленения, травма ребер и грудины Другие причины: межреберная невралгия, опоясывающий лишай (до стадии высыпания)	Состояния тревоги и беспокойства: соматоформная вегетативная дисфункция сердца и сердечно-сосудистой системы (нейроциркуляторная дистония), психогенная кардиалгия, гипервентиляция, панические расстройства, первичная фобия Аффективные состояния: депрессия, соматогенный невроз

Примечание. ОРЛ – острая ревматическая лихорадка.

В рамках данной статьи рассматриваются заболевания органов пищеварения, при которых в клинической картине заболевания может отмечаться БГК.

В первую очередь, целесообразно дополнить перечень urgentных состояний, проявляющихся БГК, двумя синдромами, которые связаны с патологией органов пищеварения: синдром Бурхава (Boerhaave) и синдром Мэллори–Вейсса (Mallory–Weiss).

Синдром Бурхава. Этот синдром (синонимы: спонтанный разрыв пищевода, нетравматический разрыв пищевода, барогенный разрыв пищевода, «банкетный» пищевод) сопровождается резкой болью в груди и/или эпигастральной области с иррадиацией в спину, левое плечо и левую поясничную область [4–8]. Боль часто возникает в момент приступа рвоты и нарастает при глотании. Характерны также расстройство глотания, рвота, затрудненное дыхание, подкожная эмфизема в шейно-грудной области, возможно развитие шока.

Спонтанный разрыв пищевода обычно происходит выше места перехода пищевода в желудок. Предрасполагающими факторами могут быть изменения в мышечном слое пищевода при пептической язве пищевода на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), лекарственном эзофагите, инфекционных язвах у ВИЧ-инфицированных пациентов. Непосредственной причиной разрыва пищевода является внезапное повышение внутрипищеводного давления при закрытом глоточно-пищеводном сфинктере, сочетающееся с отрицательным внутригрудным давлением, что может иметь место при: 1) сознательном желании предотвратить рвоту в общественном месте («банкетный» пищевод); 2) интенсивной рвоте после обильного приема пищи, жидкости, алкоголя; 3) многократной рвоте; 4) повышении внутрижелудочного и внутрипищеводного давления в случае поднятия больших тяжестей, интенсивного кашля, натуживания при дефекации и в родах, приступе эпилепсии; 5) булимии [9]. Разрыв пищевода может быть ятрогенным как осложнение эндоскопии или других инструментальных методов исследования.

Диагноз подтверждается проведением рентгенологических, ультразвуковых и эндоскопических исследований.

Основным методом лечения при спонтанном разрыве пищевода является оперативное вмешательство. Лучшие результаты достигаются при условии ранней диагностики спонтанного разрыва пищевода и проведения хирургического лечения в первые 12 ч после возникновения разрыва. При задержке хирургического вмешательства более чем на сутки смертность достигает 50% и более, а при отсрочке адекватного лечения на 48 ч – приближается к 90% [5, 8].

Синдром Мэллори–Вейсса. Резкая БГК может сопровождать и синдром Мэллори–Вейсса – разрыв дистальной части пищевода и проксимального отдела желудка, что проявляется артериальным кровотечением после сильного приступа рвоты, при позывах на рвоту, икании. Диагноз ставится на основании эндоскопических данных или артериографии. В большинстве случаев кровотечение останавливается спонтанно, но в некоторых случаях требуется ушивание области разрыва [4, 7].

БГК при заболеваниях органов пищеварения практически всегда связана с приемом пищи и положением туловища. Пациенты часто, называют боли по аналогии с характером воздействия известного стимула или эмоционального эффекта: колющими, режущими, пронзающими, стреляющими, ноющими, тянущими, сжимающими, давящими, грызущими, сосущими, пульсирующими, жгучими, пекущими и т.д. [1, 3].

Вопросы дифференциальной диагностики БГК при патологии органов пищеварения целесообразно рассматривать через призму фундаментального тезиса дифференциальной диагностики Роберта Хэгллина о том, что частые болезни встречаются часто, а редкие – редко [2].

ГЭРБ в последние годы привлекает к себе повышенное внимание, что связано с отчетливой тенденцией к увеличению частоты заболевания в развитых странах мира [9–12]. Наиболее характерный симптом ГЭРБ, изжога, является субъективным симптомом, выражающимся в чувстве жжения или тепла разной интенсивности и продолжительности, возникающего за грудиной (на уровне ее нижней трети) и/или в подложечной области, распространяющегося вверх от мечевидного отростка. Особенностью изжоги при ГЭРБ является зависимость от положения тела: изжога возникает при наклонах туловища вперед или в положении лежа [13, 14].

Однако часто в клинике сложно дифференцировать чувство жжения и жгучие боли, поскольку восприятие и оценка симптома может быть у пациентов разной. Нельзя забывать, что изжога относится к эквивалентам стенокардии, поэтому обязательно надо уточнить связь ее появления с физической нагрузкой. Необходимо отметить, что неприятными ощущениями в грудной клетке может сопровождаться еще один симптом ГЭРБ – дисфагия, а в ряде случаев у пациентов может отмечаться и одинофагия (боль при глотании).

Кроме этого, к внепищеводным проявлениям ГЭРБ относится ряд кардиальных симптомов: кардиалгия, аритмия, приступы сердцебиения.

БГК некоронарогенного происхождения (angina-like chest pain) в большинстве случаев связаны с патологией пищевода. Клинические проявления БГК, связанных с гастроэзофагеальным рефлюксом, имеют определенные особенности: жгучий характер, локализацию за грудиной, не иррадируют, связаны с приемом пищи, переизменением, погрешностями в диете; возникают при перемене положения тела (наклоны, горизонтальное положение); уменьшаются или проходят после приема антацидов, щелочных минеральных вод или блокаторов секреции, сочетаются с изжогой и/или дисфагией [3, 4, 7].

БГК отмечается и при других заболеваниях пищевода [15].

Дивертикулы пищевода – выпячивание стенки пищевода, сообщающееся с его просветом. На долю дивертикулов в средней части пищевода приходится 70–80% всех дивертикулов. Дивертикулы диаметром до 2 см обычно не сопровождаются субъективными симптомами, но, осложняясь дивертикулитом, проявляются периодическими болями за грудиной, в эпигастральной области, спине (псевдостенокардией), дисфагией, срыгиванием, субфебрилитетом. Диагностируются на основании клинических проявлений и рентгенологического исследования [6, 7].

БГК могут отмечаться при **инфекционных эзофагитах**. Среди других клинических проявлений следует отметить одинофагию, дисфагию, извращение вкуса (дисгевзию), изжогу, икоту, кровотечение и лихорадку.

Ахалазия кардии, или кардиоспазм, – нервно-мышечное заболевание, проявляющееся стойким нарушением рефлекса раскрытия кардии при глотании и развитием дискинезии стенки грудного отдела пищевода. Заболевание чаще развивается в возрасте 20–40 лет. Основные симптомы ахалазии кардии – нарушение глотания (дисфагия), пищеводная рвота и загрудинные боли, ночной кашель. Диагноз подтверждается результатами рентгенологического исследования: отмечаются нарушение прохождения контрастной бариевой взвеси из пищевода в желудок, отсутствие газового пузыря желудка, наличие в пищеводе большого количества содержимого натошак, значительное расширение пищевода, нередко его S-образное искривление или гигантское мешковидное расширение [6, 7, 15].

Эзофагоспазм относится к группе гипермоторных дискинезий пищевода. В зависимости от протяженности спазма выделяют сегментарный и диффузный эзофаго-

спазм. К основным симптомам заболевания относятся загрудинные боли и дисфагия. Боли локализуются в области грудины или высоко в эпигастральной области, они интенсивные, иррадируют по передней поверхности грудной клетки вверх до шеи, в нижнюю челюсть, плечи. Боли начинаются спонтанно либо во время еды, могут длиться долго (до нескольких часов) или внезапно прекращаются после глотка теплой жидкости (вода, чай и т.д.). В одних случаях спазм пищевода возникает очень часто (несколько раз в процессе приема пищи), в других – редко, 1–3 раза в месяц.

Иногда загрудинные боли при эзофагоспазме очень напоминают таковые во время приступа стенокардии, что может служить причиной гипердиагностики ишемической болезни сердца (ИБС). При болевом приступе наблюдается дисфагия, причем иногда парадоксальная: лучше проходит твердая, а не жидкая пища. В конце приступа нередко отмечается срыгивание небольшого количества слизи. В отсутствие лечения эзофагоспазм, как правило, прогрессирует.

Диагноз эзофагоспазма верифицируют с помощью рентгенологического исследования: на рентгенограмме обычно отчетливо видны спастические сокращения пищевода с образованием псевдодивертикулов, спастические искривления, напоминающие штопор. Во многих случаях наблюдается характерная клинко-рентгенологическая картина эзофагоспазма.

Следует отметить, что для дифференциации эзофагоспазма от стенокардии проба с нитроглицерином мало пригодна, так как этот препарат расслабляет гладкомышечные клетки стенок коронарных артерий и мышечные волокна стенок пищевода. С целью дифференциальной диагностики используется электрокардиографическое исследование (реже – ортокоронарография) во время и вне болевого приступа [6, 7].

БГК может быть симптомом опухоли пищевода. Наиболее часто (у 3/4 больных) встречается плоскоклеточный рак, немного реже (у 1/4 больных) – аденокарцинома [4]. Основные признаки рака пищевода у подавляющего большинства пациентов – дисфагия, БГК и прогрессирующее похудение. Проблемой клинической диагностики является позднее возникновение симптомов, когда заболевание уже некурабельно, так как дисфагия возникает при obturации просвета пищевода опухолью более чем на 60%. Затруднение прохождения пищи может сопровождаться срыгиванием и осложняться развитием аспирационной пневмонии [6, 7]. В связи с этим необходимо помнить, что наличие дисфагии, одинофагии в сочетании с анемией в общем анализе крови необходимо считать тревожными симптомами. Наличие любого из этих симптомов у пациента требует проведения тщательного инструментального обследования для исключения опухоли пищевода.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), которую можно выявить при рентгенологическом исследовании в положении Тренделенбурга (коленно-локтевом), нередко сопровождается появлением у пациента изжоги. Выделяют 2 типа ГПОД – аксиальную (скользящую) и параэзофагеальную. К другим клиническим проявлениям ГПОД относятся регургитация, дисфагия, боль в нижней части грудины, которая может иррадиировать в спину, левое плечо, левую руку, как при стенокардии. Обычно боль имеет жгучий характер, реже проявляется ощущением инородного тела, вздутием, давлением и часто возникает в положении лежа, при наклоне вперед, после еды, т.е. в тех ситуациях, когда повышается внутрибрюшное давление [3, 4, 9].

Боль и изжога – типичные симптомы скользящей ГПОД, сопровождающейся гастроэзофагеальным рефлюксом вследствие нарушения запирающей функции кардии. Дисфагия чаще возникает при фиксированной параэзофа-

геальной грыже, обусловленной сдавлением пищевода со-держимым грыжевого мешка.

Параэзофагеальная фиксированная грыжа распознается при обычном рентгеновском исследовании. Для обнаружения скользящей грыжи используют метод позиционного исследования с барием, позволяющий в разных положениях тела выявить миграцию абдоминальной части пищевода и кардиального отдела через пищеводное отверстие диафрагмы в грудную клетку и регургитацию контрастного вещества в дистальную часть пищевода. Следует отметить, что дно желудка при формировании скользящей ГПОД редко является частью грыжевого выпячивания.

При эндоскопическом исследовании у пациента с аксиальной ГПОД на первый план выходят признаки рефлюкс-эзофагита. Среди других изменений можно отметить наличие отека, гиперемии, подслизистых геморрагий или эрозий в субкардиальном и кардиальном отделах желудка [3, 14].

Клинические проявления **врожденного короткого пищевода** очень сходны с клиникой ГПОД. Пациента беспокоят БГК после еды, изжога, редко – рвота [3, 6, 7].

При **язвенной болезни желудка** с локализацией язвы в субкардиальном отделе в течение первых 30 мин возникают псевдокоронарные БГК, усиливающиеся в положении лежа, которые сопровождаются упорной изжогой и отрыжкой [6, 7]. Кроме того, появление боли пациент зачастую связывает с выполнением физической нагрузки, нервно-психическими перегрузками. Больные с язвенной болезнью иногда ассоциируют появление боли именно с этими причинами, а не с приемом пищи.

Чувство жжения при прохождении пищи по пищеводу, царапанье и «неловкость» при проглатывании пищи может доминировать в клинической картине рака кардиального отдела желудка [1, 3]. По мере прогрессирования процесса присоединяется выраженная дисфагия. Часто отмечается боль в эпигастральной области под мечевидным отростком, нередко иррадиирующая в область сердца. Больные, страдающие раком желудка, часто не могут связать появление боли с какими-то определенными причинами.

В последние годы внимание клиницистов привлекает **хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения** (ХИБОП) в связи с часто встречающимся болевым синдромом, который нельзя связать с соматическими заболеваниями органов пищеварения. На основании клинических проявлений выделяют 5 вариантов течения ХИБОП: эрозивно-язвенный, псевдопанкреатический, дискинетический, псевдотуморозный, холецистоподобный [16]. БГК может отмечаться при эрозивно-язвенном и псевдопанкреатическом вариантах течения ХИБОП. У этих пациентов, как правило, выявляется поражение двух или трех висцеральных артерий. Основная роль в верификации диагноза ХИБОП принадлежит методу, позволяющим непосредственно выявить окклюзионно-стенотические изменения в висцеральных артериях – ультразвуковой доплерографии и рентгеноконтрастной и магнитно-резонансной аортоартериографии. У пациентов, как правило, выявляется поражение двух или трех висцеральных артерий.

Боль в левой половине грудной клетки может быть обусловлена **увеличенной селезенкой** [17]. Возможной причиной боли в правой половине грудной клетки может быть гепатомегалия любой этиологии. Боль при гепатомегалии обусловлена реакцией глассоновой капсулы, нередко усиливается после физической нагрузки, часто бывает неопределенной.

Диагноз устанавливается на основании других признаков поражения печени (желтуха, гепато- и спленомегалия, «печеночные знаки», асцит и др.), характерных данных лабораторных исследований (повышенная активность трансаминаз, изменения иммунных проб, положительные вирусные маркеры), данных ультразвукового исследова-

ния органов брюшной полости, рентгенологического и эндоскопического исследований желудка (варикозно расширенные вены пищевода), результатов пункционной биопсии печени [18–21].

Холецистокардиальный синдром (ХКС) – комплекс клинических симптомов, проявляющийся БГК в области сердца (кардиалгия), метаболическими расстройствами в миокарде с нарушением ритма и проводимости, одышкой, иногда ухудшением коронарного кровообращения в результате рефлекторных и инфекционно-токсических воздействий на миокард, появляющихся вследствие поражения патологическим процессом желчного пузыря и желчевыводящих путей [22–26].

Клиницисты многих стран мира в течение многих лет изучают связь острых и хронических заболеваний билиарного тракта и сердечно-сосудистой системы. Часто эти нарушения выявляются во время приступа билиарной колики, при которой нередко возникают болевые ощущения в области сердца, а в некоторых случаях они бывают эквивалентны приступу билиарной колики. Данный кардиальный феномен в отечественной и зарубежной литературе описывается как «холециститное сердце», «желчно-пузырное сердце», «холангитическое сердце», «холецистокардиальная болезнь», «холецистокардиальный синдром», «желчно-кардиальный синдром», «ХКС», «коронаро-билиарный синдром Боткина», «билиарно-кардиальный синдром». ХКС может отмечаться у 15% пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ), у каждого 4–2-го больного с хроническим бескаменным холециститом [22, 25].

Первым отметил возможность появления рефлекторных болей в сердце при ЖКБ С.П.Боткин в клинических лекциях (1883 г.), страдавший сам с 25-летнего возраста ЖКБ, протекавшей с частыми приступами билиарной колики, стенокардитические боли в области сердца он связывал с заболеванием желчного пузыря [25].

Развитие ХКС возможно при следующих заболеваниях желчевыводящих путей:

- хронический бескаменный холецистит;
- ЖКБ и хронический калькулезный холецистит;
- дисфункции сфинктера Одди;
- патологические процессы, приводящие к сужению терминального отдела общего желчного протока (стенозирующий папиллит, опухоли фатерова соска, индуративный панкреатит);
- гельминтозы с поражением билиарного тракта, например при описторхозе [20].

Болевые ощущения в области сердца у пациентов с патологией билиарного тракта могут быть связаны с:

- иррадиацией боли из правого в левое подреберье и в область сердца (чаще при сочетании холецистита и панкреатита);
- рефлекторной стенокардией, сопровождающей билиарную колику и острый холецистит и купирующейся после устранения причин желчной гипертензии;
- сопутствующей стенокардией, не связанной с заболеваниями желчевыводящей системы.

Возможна и безболевая форма ХКС, когда единственное его проявление – нарушение ритма сердца. Аритмии сердца также различны: от эктопических ритмов (0,47%) и экстрасистолии (9,6–13,9%) до фибрилляции предсердий (3,5–13,5%), атриовентрикулярной блокады и/или блокады правой ножки пучка Гиса. Аритмии сердца при холецистите могут встречаться у 16,2–21,8% больных [22].

Нарушения ритма сердца при патологии билиарного тракта можно расценивать как проявление ХКС в следующих случаях:

- появление аритмии с началом билиарной (желчной) колики;
- недостаточная эффективность традиционной антиаритмической терапии;

- переход аритмии в неблагоприятную форму при обострении воспаления желчевыводящих путей и нарастании билиарной гипертензии.

В большинстве случаев и нередко первыми с пациентами, имеющими проявления ХКС, сталкиваются врачи первого контакта (терапевты, врачи общей практики), гастроэнтерологи и кардиологи. Они проводят первые дифференциально-диагностические лечебные мероприятия, в их компетенцию входит выяснение причин жалоб пациента и решение вопросов о том, к кому направить больного на консультацию и как лечить.

При проведении дифференциальной диагностики следует иметь в виду, что пациенты могут иметь **миксты болевых синдромов** (от лат. *mixtio* – смешивание), которые могут быть обусловлены не только рассмотренными заболеваниями пищеварительной системы, но и патологией других органов и систем. Выделяются два основных варианта микстов болевых синдромов: комбинированный, когда у пациента текущий болевой синдром является многокомпонентным (например, сочетание ГЭРБ и ИБС), и последовательный, когда имеется целый ряд причинных факторов развития болевого синдрома, которые манифестируют последовательно (например, когда у пациента с длительным анамнезом ГЭРБ спустя определенный промежуток времени БГК может быть обусловлена артритом грудино-ключичного сочленения).

В заключение следует отметить, что у пациента с БГК необходимо оценивать всю полноту и сложность клинической симптоматики. Если рассматривать БГК только в разрезе «болезни органов пищеварения», не затрагивая другие органы и системы, следует проводить дифференциальный диагноз между достаточно большим числом как острых состояний, которые требуют неотложной помощи, так и хронических процессов, которые формируются в исходе множества заболеваний [3, 27].

Литература/References

1. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Боль в области желудка: вопросы дифференциальной диагностики. *Справ. поликлин. врача.* 2013; 2: 7–10. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Bol' v oblasti zheludka: voprosy differentsial'noy diagnostiki. *Sprav. poliklin. vracha.* 2013; 2: 7–10. [in Russian]
2. Хэгглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней: пер. с нем. М.: Триада-Х, 1997. / Khegglin R. *Differentsial'naya diagnostika vnutrennikh bolezney: per. s nem. M.: Triada-X, 1997.* [in Russian]
3. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Багешева Н.В. Боль в грудной клетке, связанная с заболеваниями органов пищеварения. *Дневник Казанской мед. школы.* 2014; 1: 49–54. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Bagisheva N.V. Bol' v grudnoy kletke, svyazannaya s zabolevaniyami organov pishchevareniya. *Dnevnik Kazanskoy med. shkoly.* 2014; 1: 49–54. [in Russian]
4. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. В.Т.Ивашкина, Т.Л.Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / *Gastroenterologiya. Natsional'noe rukovodstvo.* Pod red. V.T.Ivashkina, T.L.Lapinoy. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
5. Тимербулатов В.М., Тимербулатов Ш.В. Спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхаве). *Эндоскопическая хирургия.* 2009; 6: 48–50. / Timerbulatov V.M., Timerbulatov Sh.V. Spontannyy razryv pishchevoda (sindrom Burkhave). *Endoskopicheskaya khirurgiya.* 2009; 6: 48–50. [in Russian]
6. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни. Гастроэнтерология. СПб.: СпецЛит, 2013. / Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Vnutrennie bolezni. Gastroenterologiya.* SPb.: SpetsLit, 2013. [in Russian]
7. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2014. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Filimonov S.N., Viktorova I.A. *Bolezni pishchevoda, zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki. Klinika, diagnostika i lechenie.* SPb.: SpetsLit, 2014. [in Russian]
8. Рабаданов К.М. Спонтанный разрыв пищевода. *Хирургия.* 2014; 6: 81–3. / Rabadanov K.M. Spontannyy razryv pishchevoda. *Khirurgiya.* 2014; 6: 81–3. [in Russian]
9. Dent J, Brun J, Fendrick AM. An evidence-based appraisal of reflux disease management: the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44: 1–16.
10. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЕГРЕ): первые итоги. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2009; 6: 4–12. /

- Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. i dr. Mnogotsentrovoye issledovanie «Epidemiologiya gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni v Rossii» (MEGRE): pervye itogi. Eksperim. i klin. gastroenterologiya. 2009; 6: 4–12. [in Russian]
11. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первого контакта. Рос. мед. вести. 2013; 1: 16–25. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni' v praktike vracha pervogo kontakta. Ros. med. vesti. 2013; 1: 16–25. [in Russian]
 12. Трухан Д.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональная диспепсия: выбор прокинетики с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 5: 77–85. / Trukhan D.I. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni' i funktsional'naya dispetsiya: vybor prokinetika s pozitsiy klinicheskoy effektivnosti i lekarstvennoy bezopasnosti. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2014; 5: 77–85. [in Russian]
 13. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Изжога – актуальные вопросы дифференциальной диагностики и лечения. Мед. альманах. 2013; 1: 91–5. / Tarasova L.V., Trukhan D.I. Izzhoga – aktual'nye voprosy differentsial'noy diagnostiki i lecheniya. Med. al'manakh. 2013; 1: 91–5. [in Russian]
 14. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Диагностическая и лечебная тактика врача общей практики при изжоге. Справ. врача общей практики. 2013; 4: 19–26. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Diagnosticheskaya i lechebnaya taktika vracha obshchey praktiki pri izzhoge. Sprav. vracha obshchey praktiki. 2013; 4: 19–26. [in Russian]
 15. Трухан Д.И. Боль в грудной клетке при заболеваниях пищевода. ЖКТ. 2014; 2: 1, 6–7. / Trukhan D.I. Bol' v grudnoy kletke pri zabolevaniyakh pishchevoda. ZhKT. 2014; 2: 1, 6–7. [in Russian]
 16. Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: клиническая картина, диагностика, лечение. Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2008; 2: 59–62. / Zvenigorodskaya L.A., Samsonova N.G. Khronicheskaya ishemicheskaya bolezni' organov pishchevareniya: klinicheskaya kartina, diagnostika, lechenie. Consilium Medicum. Gastroenterologiya (Pril.). 2008; 2: 59–62. [in Russian]
 17. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Боль в левом подреберье: вопросы дифференциальной диагностики. Справ. поликлин. врача. 2014; 1: 48–52. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Bol' v levom podreber'e: voprosy differentsial'noy diagnostiki. Sprav. poliklin. vracha. 2014; 1: 48–52. [in Russian]
 18. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: М-Вести, 2002. / Bolezni pecheni i zhelcheyvodyashchikh putey. Rukovodstvo dlya vrachev. Pod red. V.T.Ivashkina. M.: M-Vesti, 2002. [in Russian]
 19. Диффузные болезни печени: диагностика и лечение. Методическое пособие. Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: М-Вести, 2004. / Diffuznye bolezni pecheni: diagnostika i lechenie. Metodicheskoe posobie. Pod red. V.T.Ivashkina. M.: M-Vesti, 2004. [in Russian]
 20. Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: Фолиант, 2010. / Trukhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Bolezni pecheni. SPb.: Foliant, 2010. [in Russian]
 21. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Боль в правом подреберье: диагностическая тактика врача общей практики. Справ. врача общей практики. 2013; 5: 22–8. / Tarasova L.V., Trukhan D.I. Bol' v pravom podreber'e: diagnosticheskaya taktika vracha obshchey praktiki. Sprav. vracha obshchey praktiki. 2013; 5: 22–8. [in Russian]
 22. Гриднев А.Е. Холецистокардиальный синдром. / Gridnev A.E. Kholetsistokardial'nyy sindrom. <http://health-ua.com/articles/1518.html> [in Russian]
 23. Ветшев П.С., Ногтев П.В. Холецистокардиальный синдром – миф или реальность. Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова. 2005; 3: 59–64. / Vetshev P.S., Nogtev P.V. Kholetsistokardial'nyy sindrom – mif ili real'nost'. Khirurgiya. Zhurn. im. N.I.Pirogova. 2005; 3: 59–64. [in Russian]
 24. Сулимов В.В., Ветшев П.С., Ногтев П.В. Холецистокардиальный синдром: современный взгляд. Врач. 2005; 7: 35–8. / Sulimov V.V., Vetshev P.S., Nogtev P.V. Kholetsistokardial'nyy sindrom: sovremennyy vzglyad. Vrach. 2005; 7: 35–8. [in Russian]
 25. Губергриц Н.Б. Холецистокардиальный синдром. / Gubergrits N.B. Kholetsistokardial'nyy sindrom. <http://m-l.com.ua/?aid=1007> [in Russian]
 26. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Новокузнецк: Полиграфист, 2014. / Trukhan D.I., Filimonov S.N. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy. Novokuznetsk: Poligrafist, 2014. [in Russian]
 27. Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней. Справочное руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. / Vinogradov A.V. Differentsial'nyy diaгноз vnutrennikh bolezney. Spravochnoe rukovodstvo dlya vrachev. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2001. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМА. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Ятрогенные факторы риска и коррекция дислипидемии после трансплантации печени

Е.Д.Космачева^{1,2}, А.Э.Бабич^{✉2}

¹ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4
²ГБУЗ НИИ-Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского Минздрава Краснодарского края. 350029, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 16.

В статье анализируется информация о причинах и механизмах развития и распространенности дислипидемии у больных с трансплантированной печенью. Авторы интегрируют данные из отечественной и зарубежной литературы о приоритетах выбора гиполипидемических препаратов и возможности изменения схем иммуносупрессивной фармакотерапии, позволяющей снизить риски возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у пациентов, подвергнувшихся ортотопической трансплантации печени.

Ключевые слова: дислипидемия, ортотопическая трансплантация печени, гиполипидемические препараты, иммуносупрессивная терапия, статины.

[✉]Anna-babich1@yandex.ru

Для цитирования: Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Ятрогенные факторы риска и коррекция дислипидемии после трансплантации печени. Consilium Medicum. 2015; 1: 68–71.

Iatrogenic risk factors and correction of dyslipidemia after liver transplantation

E.D.Kosmacheva^{1,2}, A.E.Babich^{✉2}

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4;
²The Research Institute-Regional Clinical Hospital №1 named after Prof. S.V.Ochupovskiy of the Ministry of Health of the Krasnodar Region. 350029, Russian Federation, Krasnodar, ul. 1 Maia, d. 16

The article analyzes information of the prevalence, causes and mechanisms of development of dyslipidemia in patients after liver transplantation. The authors integrate data from domestic and foreign literature about priorities of choice of lipid-lowering drugs and possible changes in patterns of immunosuppressive drug therapy to reduce the risk of onset and progression of cardiovascular disease in patients who were underwent orthotopic liver transplantation.

Key words: dyslipidemia, orthotopic liver transplantation, lipid-lowering drugs, immunosuppressive therapy, statins.

[✉]Anna-babich1@yandex.ru

For citation: Kosmacheva E.D., Babich A.E. Iatrogenic risk factors and correction of dyslipidemia after liver transplantation. Consilium Medicum. 2015; 1: 68–71.

Трансплантация печени – одно из самых высокотехнологичных оперативных вмешательств, которое требует и мастерства хирургов, и тщательно организованной системы мониторинга состояния пациентов в послеоперационном периоде, надежной координации действий врачей разных специальностей, в том числе кардиологов, гастроэнтерологов, трансплантологов. Эпидемиологические исследования показали, что нарушения спектра липидов плазмы крови входят в число наиболее мощных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [1]. У пациентов, перенесших трансплантацию печени, послеоперационное мониторирование свидетельствует о существенном всплеске распространенности дислипидемии [2–6]. Гиперлипидемия не характерна для лиц с циррозом печени до трансплантации донорского органа. Более того, наблюдается уменьшение уровня холестерина (ХС) вследствие снижения синтетической функции печени [7–11]. После трансплантации у 45–69% пациентов развивается дислипидемия, что, несомненно, является фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [12, 13]. Риск сердечно-сосудистой смерти у больных с трансплантированной печенью увеличивается в 2,5 раза по сравнению с общей популяцией [14]. Через 10 лет после трансплантации 25% пациентов имеют серьезные сердечно-сосудистые осложнения, несмотря на тщательное кардиологическое обследование больных до трансплантации, в частности, исключение лиц со значимой предшествующей сердечно-сосудистой патологией [15]. Сердечно-сосудистая заболеваемость – это третья по частоте причина поздней смертности у больных после трансплантации печени [16], что требует особо тщательного выявления и коррекции факторов риска. В частности, отказ от курения, коррекция липидного обмена, нормализация артериального давления должны быть в постоянном внимании врача и пациента.

Факторами риска дислипидемии становятся дотрансплантационное ожирение, сахарный диабет, холестатиическая болезнь печени, иммуносупрессивная терапия. В схемах снижения иммунной агрессии против донорского органа включены циклоспорин, такролимус, сиролимус, метилпреднизолон, микофеноловая кислота, микофенолата мофетил, эверолимус, глюкокортикоидные гормоны. В настоящее время опубликованы наблюдения о степени выраженности ятрогенной дислипидемии в зависимости от применяемого лекарственного средства. Ингибиторы кальциневрина повышают активность липазы печени, снижают активность липопротеинлипазы и связывают рецепторы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также способствуют уменьшению клиренса атерогенных липопротеинов. В ряде исследований доказано, что циклоспорин значительно увеличивает содержание ЛПНП и общего ХС, чем такролимус [17–22]. Сиролимус в большей мере ассоциирован с дислипидемией (более 55%), чем циклоспорин, влияя в том числе и на метаболизм инсулина, активность липопротеиновой липазы [23].

Хорошо документированным фактом становится появление гиперлипидемии у пациентов после трансплантации печени при долгосрочном приеме кортикостероидов [24, 25]. Использование глюкокортикоидов вызывает увеличение массы тела и усугубляет резистентность к инсулину, вызывая увеличение уровня общего ХС, липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов (ТТ), а также повышение размеров и плотности ЛПНП. В 2008 г. D.Segev и соавт. [26] в метаанализе показали, что отказ от стероидных режимов терапии привел к улучшению профиля липидов. Щадящие режимы дозирования и кратности введения также связаны со снижением выраженности дислипидемии [27].

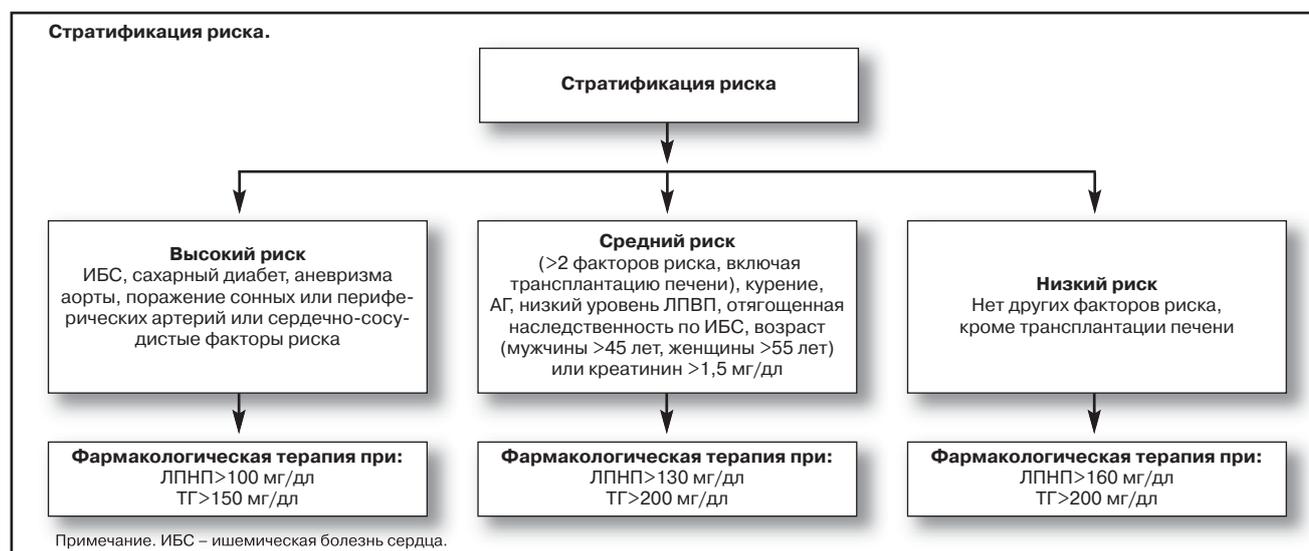
В клинических рекомендациях подчеркивается, что вследствие повышенного риска дислипидемии строгий контроль липидного спектра должен проводиться с 4-го по 6-й месяц после трансплантации и далее как минимум раз в год [28]. В литературе широко освещено повышение заболеваемости артериальной гипертензией (АГ) после трансплантации печени [4–7, 13–15, 19, 29]. В последние 10 лет активно изучается влияние уровня АГ и разных лекарственных средств на регуляторно-адаптивный статус организма [30, 31]. Исследования адаптивности и индивидуализация выбора препарата на основе таких данных у пациентов после трансплантации не проводились. Хорошо известен риск нарушения липидного и углеводного обмена на фоне применения β -адреноблокаторов (β -АБ), диуретиков [32–35]. При наличии сахарного диабета, хронической болезни почек и протеинурии у больных после трансплантации печени препаратами выбора становятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина и ингибиторы ренина. Недигидропиридиновые препараты (дилтиазем, верапамил) не рекомендуются, так как они повышают уровень ингибиторов кальциневрина. β -АБ могут быть использованы как дополнительное средство лечения. Однако необходимо заметить, что карведилол способен повышать уровень ингибиторов кальциневрина, ингибируя Р-гликопротеиновую систему. Неселективные β -АБ изменяют порталный приток крови, поэтому необходимо избегать их применения в раннем посттрансплантационном периоде. У пациентов с плохо контролируемой АГ, принимающих несколько антигипертензивных лекарственных средств, необходимо рассмотреть возможность изменения в иммуносупрессивной терапии, что обязательно должно быть согласовано с трансплантационным центром [11, 28].

Оценка и коррекция образа жизни с профилактической точки зрения рекомендована всем пациентам. Только изменением режима питания крайне редко удается добиться целевых уровней липидов, что приводит к необходимости фармакотерапии. Статины являются препаратами выбора как при первичной, так и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [1, 36]. При повышенном уровне ХС и ТГ статины выступают терапией 1-й линии, обладают хорошей переносимостью и подтвержденной эффективностью у пациентов после трансплантации печени [11, 28, 37, 38]. Поскольку ЛПНП являются основным атерогенным липопротеином, именно этот показатель признан в качестве основной мишени воздействия при терапии, направленной на снижение концентраций липидов [1, 36]. В Национальных клинических рекомендациях «Трансплантация печени» подчеркивается необходи-

мость медикаментозной коррекции дислипидемии [39]. Начало терапии с низких доз статинов с постепенной титрацией, с учетом взаимодействия с другими лекарственными препаратами, особенно циклоспорином. В зарубежных рекомендательных документах по ведению пациентов после трансплантации печени [28] предлагаются принцип стратификации риска и целевые уровни липидов (см. рисунок).

В процессе медикаментозной коррекции дислипидемии необходимо учитывать фармакокинетические взаимодействия, возникающие при совместном приеме статинов и некоторых иммуносупрессивных препаратов. Так, в схемах иммуносупрессивной терапии в последние годы нередко применяются ингибиторы кальциневрина – циклоспорин и такролимус. Большинство статинов так же, как и ингибиторы кальциневрина, метаболизируются ферментом СYP3A4, что приводит к повышенному риску ассоциированной со статинами гепатотоксичности и миопатии, поэтому пациенты, принимающие такую комбинацию препаратов, требуют более тщательного клинического и лабораторного наблюдения [28]. Риск развития лекарственного взаимодействия ниже при назначении флувастатина, правастатина, питавастатина и розувастатина. Правастатин и флувастатин не метаболизируются СYP3A4, и во многих трансплантационных центрах им отдается предпочтение [28]. По возможности следует избегать назначения других лекарственных препаратов, которые влияют на активность фермента СYP3A4, или использовать их с особой осторожностью для лечения пациентов, получающих ингибиторы кальциневрина и статины. Прием любого статина должен быть начат с минимальных доз в соответствии с действующими инструкциями Государственного реестра лекарственных средств Минздрава Российской Федерации [40] и постепенно увеличен до оптимальных лечебных доз, обеспечивающих целевые уровни липидов. У лиц с устойчивостью к статинам необходимо назначение максимально переносимых доз статинов с дополнением эзимибиба (при высоком уровне ЛПНП); фибратов или ниацина (при высоком уровне ТГ или низком уровне липопротеинов высокой плотности – ЛПВП).

Гипертриглицеридемия при нормальном уровне ХС часто встречается у пациентов с трансплантированной печеню. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) рекомендованы для пациентов с гипертриглицеридемией. Омега-3 ПНЖК изучены при стеатозе печени, исследованы их противовоспалительные и антипролиферативные свойства. При изолированной гипертриглицеридемии омега-3 ПНЖК показаны в начальной дозе 1000 мг 2 раза в день, доза постепенно увеличивается до



4000 мг ежедневно [40, 42]. Фибраты (фенофибрат, гемфиброзил), традиционно рекомендуемые при гипертриглицеридемии, хорошо переносятся, но при их сочетании со статинами необходимо помнить о повышенном риске миопатичности, что требует тщательного наблюдения.

Исследования других липидснижающих препаратов, включая эзетемиб, у больных после трансплантации печени крайне немногочисленны. В небольших исследованиях эти вещества показали безопасность и эффективность у пациентов после трансплантации печени и других органов [43]. Ниацин не был систематизированно исследован у пациентов с трансплантационной печенью, его применение возможно в случае сочетанной гиперлипидемии, что доказано у пациентов после трансплантации почек и сердца [11, 28].

Секвестранты желчных кислот, такие как холестирамин, рекомендовано применять с осторожностью в интервале не менее 2 ч от приема других препаратов, в частности, иммуносупрессантов. При трудности контроля гиперлипидемии трансплантационный центр может перейти с сиrolimusных или циклоспориновых схем к альтернативным, в частности, с применением такролимуса [11, 28].

Таким образом, оптимизация образа жизни, снижение ятрогенной медикаментозной нагрузки, рациональный подход к выбору иммуносупрессивной терапии и гиполлипидемических препаратов являются необходимыми совместными задачами для кардиологов и трансплантологов, решения которых способствуют снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов после трансплантации печени.

Литература/References

1. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. 1-е изд. 2011. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (6; Прил. 2). / Natsional'nye rekomendatsii po kardiovaskularnoi profilaktike. 1-e izd. 2011. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2011; 10 (6; Pril. 2). [in Russian]
2. Gisbert C, Prieto M, Berenguer M et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. *Liver Transpl Surg* 1997; 3 (4): 416–22.
3. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008; 14 (11): 1648–54.
4. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R et al. Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clin Transpl* 1997; 11 (1): 60–5.
5. Laryea M, Watt KD, Molinari M et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl* 2007; 13 (8): 1109–14.
6. Muñoz LE, Nañez H, Rositas F et al. Long-term complications and survival of patients after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42 (6): 2381–2.
7. Muñoz SJ, ElGenaidi H. Cardiovascular risk factors after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11 (Suppl. 2): S52–S56.
8. Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 331–8.
9. Imagawa DK, Dawson S, 3rd, Holt CD et al. Hyperlipidemia after liver transplantation: natural history and treatment with the hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor pravastatin. *Transplantation* 1996; 62: 934–42.
10. Munoz SJ, Deems RO, Moritz MJ et al. Hyperlipidemia and obesity after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 1480–3.
11. Lucey MR, Terrault N, Ojo L et al. Long Term Management of the Successful Adult Liver Transplant: 2012 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19: 3–26.
12. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008; 14 (11): 1648–54.
13. Neal DA, Tom BD, Luan J. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation* 2004; 77 (1): 93–9.
14. Johnston SD, Morris JK, Cramb R et al. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73 (6): 901–6.
15. Ciccarelli O, Kaczmarek B, Roggen F. Long-term medical complications and quality of life in adult recipients surviving 10 years or more after liver transplantation. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68 (3): 323–30.
16. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transpl* 2010; 10 (6): 1420–7.
17. Neal DA, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. *Liver Transpl* 2001; 7 (6): 533–9.
18. Clark W. Tacrolimus: immunosuppression following liver and kidney transplant. *J Clin Pharm Ther* 1996; 21: 135–41.
19. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R et al. Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clin Transpl* 1997; 11: 60–5.
20. Rabkin JM, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. Immunosuppression impact on long-term cardiovascular complications after liver transplantation. *Am J Surg* 2002; 183: 595–9.
21. Stegall MD, Wachs ME, Everson G et al. Prednisone withdrawal 14 days after liver transplantation with mycophenolate: a prospective trial of cyclosporine and tacrolimus. *Transplantation* 1997; 64: 1755–60.
22. Manzarbeitia C, Reich DJ, Rothstein KD et al. Tacrolimus conversion improves hyperlipidemic states in stable liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001; 7: 93–9.
23. Morard I, Dumortier J, Spahr L. Conversion to sirolimus-based immunosuppression in maintenance liver transplantation patients. *Liver Transpl* 2007; 13 (5): 658–64.
24. Stegall MD, Everson GT, Schroter G et al. Prednisone withdrawal late after adult liver transplantation reduces diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia without causing graft loss. *Hepatology* 1997; 25: 173–7.
25. Boillot O, Mayer DA, Boudjema K et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus following induction with daclizumab: a large randomized clinical study. *Liver Transpl* 2005; 11: 61–7.
26. Segev DL, Sozio SM, Shin EJ et al. Steroid avoidance in liver transplantation: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Liver Transpl* 2008; 14: 512–25.
27. Moench C, Barreiros AP, Schuchmann M et al. Tacrolimus monotherapy without steroids after liver transplantation—a prospective randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Am J Transpl* 2007; 7: 1616–23.
28. Siddharth Singh, Watt KD. Long-term medical management of the liver transplant recipient: what the primary care physician needs to know. *Mayo Clin Proc* 2012; 87 (8): 779–90.
29. Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией после трансплантации печени. Системные гипертензии. 2014; 4: 55–7. / Kosmacheva E.D., Babich A.E. Peculiarity of medical management of patients with arterial hypertension after liver transplantation. *System Hypertension*. 2014; 4: 55–7. [in Russian]
30. Pokrovskii VM, Kompaniets OG. Influence of the level of blood pressure on the regulatory-adaptive state. *Hum Physiol* 2012; 38 (5): 539–42.
31. Покровский В.М., Компаниец О.Г. Регуляторно-адаптивный статус пациентов с гипертонической болезнью при медикаментозном достижении целевых уровней артериального давления. Системные гипертензии. 2011; 2: 58–60. / Pokrovskii V.M., Kompaniets O.G. Regulatory-adaptive status of hypertensive patients during achievement target level of blood pressure. *System Hypertension*. 2011; 2: 58–60. [in Russian]
32. Ратова Л.Г., Чазова И.Е. Эффективность и безопасность лечения β-адреноблокатором III поколения пациентов с артериальной гипертонией. *Consilium Medicum*. 2009; 5. / Ratova L.G., Chazova I.E. Effektivnost' i bezopasnost' lecheniia β-adrenoblokatorom III pokoleniia patsientov s arterial'noi gipertoniei. *Consilium Medicum*. 2009; 5. [in Russian]
33. Компаниец О.Г., Аверин Е.Е. Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. Системные гипертензии. 2013; 1: 62–5. / Kompaniets O.G., Averin E.E. Priorities for choosing diuretics in the treatment of hypertensive disease: Evidence-based medicine, recommendation documents, and real clinical practice. *System Hypertension*. 2013; 1: 62–5. [in Russian]
34. Карташева Е.Д., Линчак Р.М. Роль β-адреноблокаторов в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на карведилол. Трудный пациент. 2010; 8 (5): 21–7. / Kartasheva E.D., Linchak R.M. Rol' β-adrenoblokatorov v lechenii i profilaktike serdechno-sosudistykh zabolevanii: aktsent na karvedilol. *Trudnyi patsient*. 2010; 8 (5): 21–7. [in Russian]
35. Пономарева А.И., Одноволов О.Т., Компаниец О.Г., Чернявская Д.Е. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертонии. *Consilium Medicum*. 2013; 1: 11–4. / Ponomareva A.I., Odnovolov O.T., Kompaniets O.G., Cherniavskaiia D.E. Kombinirovannaia farmakoterapiia arterial'noi gipertenzii. *Consilium Medicum*. 2013; 1: 11–4. [in Russian]

36. International Atherosclerosis Society, IAS. Меморандум Международного общества по изучению атеросклероза: Общие рекомендации по лечению дислипидемии. 2014; с. 1–67. <http://scardio.ru/content/Guidelines/IAS/PositionPaperRussianlanguage.pdf> США / International Atherosclerosis Society, IAS. Memorandum Mezhdunarodnogo obshchestva po izucheniiu ateroskleroza: Obshchie rekomendatsii po lecheniiu dislipidemii. 2014; s. 1–67. <http://scardio.ru/content/Guidelines/IAS/PositionPaper-Russianlanguage.pdf> SShA [in Russian]
37. Martin JE, Cavanaugh TM, Trumbull L. Incidence of adverse events with HMG-CoA reductase inhibitors in liver transplant patients. *Clin Transpl* 2008; 22 (1): 113–9.
38. Asberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs* 2003; 63 (4): 367–78.
39. Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». Трансплантация печени. Национальные клинические рекомендации 2013. http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_pecheni.pdf / Obshcherossiiskaia obshchestvennaia organizatsiia transplantologov «Rossiiskoe transplantologicheskoe obshchestvo». Transplantatsiia pecheni. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii 2013. http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_pecheni.pdf [in Russian]
40. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/> / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru/> [in Russian]
41. McKenney JM, Sica D. Prescription omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64 (6): 595–605.
42. Lee S, Gura KM, Puder M. Omega-3 fatty acids and liver disease. *Hepatology* 2007; 45 (4): 841–5.
43. Almutairi F, Peterson TC, Molinari M. Safety and effectiveness of ezetimibe in liver transplant recipients with hypercholesterolemia. *Liver Transpl* 2009; 15 (5): 504–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Космачева Елена Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии №1 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО КубГМУ, зам. глав. врача по мед. части ГБУЗ НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В.Очаповского, глав. кардиолог Южного федерального округа и Краснодарского края

Бабич Анна Эдуардовна – врач-терапевт хирургического отд-ния №1 ГБУЗ НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В.Очаповского. E-mail: Anna-babich1@yandex.ru

ПРЕСС-РЕЛИЗ



Исследование PEGASUS-TIMI 54 продемонстрировало, что долгосрочное использование препарата тикагрелор в терапии пациентов, перенесших инфаркт миокарда более года назад, приводит к снижению частоты тромботических осложнений

PEGASUS-TIMI study 54 demonstrated that long-term use of the drug ticagrelor therapy in patients with myocardial infarction (over a year ago), leads to reduce the incidence of thrombotic complications

14 марта 2015 г. компания «Астразенека» представила в полном объеме результаты крупномасштабного исследования PEGASUS-TIMI 54, в рамках которого проводилась оценка применения препарата тикагрелор в комбинации с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК) по сравнению с плацебо в комбинации с низкими дозировками АСК для вторичной профилактики атеротромботических осложнений у пациентов, перенесших инфаркт миокарда в течение 1–3 лет до включения в исследование.

Основные результаты

- Применение двух исследуемых доз тикагрелора: 90 мг и 60 мг в комбинации с АСК позволило достичь значимого снижения частоты событий, входящих в комбинированную первичную конечную точку эффективности, включавшую смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда или инсульта, по сравнению с плацебо.
- Как и ожидалось при применении перорального антиагреганта и что согласуется с результатами исследований аналогичных популяций пациентов, частота событий первичной конечной точки безопасности: больших кровотечений по классификации TIMI, была выше при применении обеих доз тикагрелора в комбинации с АСК по сравне-

нию с плацебо в комбинации с АСК. Важно, что частота внутрисердечных кровотечений и фатальных кровотечений была низкой и сопоставимой в исследуемых группах и в группе плацебо.

Данные были представлены в рамках 64-го Ежегодного конгресса Американской коллегии кардиологов и опубликованы в «New England Journal of Medicine».

Элизабет Бьорк, вице-президент глобального подразделения компании «Астразенека» по разработке лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений, заявила: «Как компания, мы стремимся развивать исследования в области кардиологии и горды тем, что провели PEGASUS-TIMI 54, одно из крупнейших клинических исследований компании «Астразенека», включившее 21 тыс. пациентов по всему миру. Вместе с исследованием PLATO, изучавшим пациентов с острым коронарным синдромом, положительные результаты исследования PEGASUS расширяют доказательную базу препарата тикагрелор. PEGASUS является первым проспективным исследованием, в задачи которого входит оценка долгосрочной комбинированной антитромбоцитарной терапии пациентов с высоким риском, перенесших инфаркт миокарда».

XI Российская научно-практическая конференция РосОКР с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии»

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)
Российское кардиологическое общество (РКО)
Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)
ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»
Минздрава России
Министерство здравоохранения Московской области

XI Российская научно-практическая конференция РосОКР с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», 23–24 апреля 2015 г., Москва

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в объединенной XI Российской научно-практической конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», которая состоится 23–24 апреля 2015 г. в Москве.

Основная тематика Конференции:

- Достижения, нерешенные вопросы кардиореабилитации в России.
- Лечение и реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей патологией других органов.
- Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.
- Сочетанная реабилитация при кардиальной и сопутствующей соматической патологии.
- Медикаментозная терапия в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике.
- Реабилитация больных после хирургических вмешательств в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.
- Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на курортах и в санаториях, применение немедикаментозных методов.
- Патологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных.
- Методы диагностики и контроля в реабилитации и профилактике.

Правила оформления тезисов

1. Тезисы принимаются оргкомитетом до 15 марта 2015 г.
2. Объем тезисов – 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте шрифт Times New Roman 12 пт., через один интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора, и не будут подвергнуты редакторской правке.
3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилия и инициалы авторов, без указания научных степеней и титулов; с новой строки – учреждение, город. Далее содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературу. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: e-mail: ERodzinskaya@gnicpm.ru (Родзинская Елена Михайловна), обязательно следует указать адрес для переписки, телефон, факс, электронный адрес.

Внимание!

Тезисы должны быть получены оргкомитетом до 15 марта 2015 г.

Заявку на бронирование мест в гостинице направлять по адресу оргкомитета, вед. науч. сотр. Красницкому Владимиру Борисовичу:

Тел.: 8 (499) 553-66-38

E-mail: VKrasnitsky@gnicpm.ru

Заявки на выступления направлять по адресу оргкомитета, зам. председателя Конференции – д.м.н., проф. Бубновой Марине Геннадьевне: факс: (495) 624-01-15; MBubnova@gnicPM.ru, или д.м.н., проф. Аронову Давиду Мееровичу: DAronov@gnicPM.ru

Организационный взнос в размере 300 руб. оплачивается при регистрации.

Информация о Конференции размещена на сайте РосОКР: www.rosokr.ru

Адрес оргкомитета: 101000, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава России, оргкомитет научной конференции
Тел./факс: (495) 624-01-15, (499) 553-67-52
E-mail: MBubnova@gnicPM.ru (проф. М.Г.Бубнова)
DAronov@gnicPM.ru (проф. Д.М.Аронов)
ERodzinskaya@gnicpm.ru (науч. сотр. Е.М.Родзинская)

Адрес проведения Конференции: Центральный дом ученых РАН: Москва, ул. Пречистенка, д. 16.
Проезд: ст. м. «Кропоткинская», далее пешком (700 м) или троллейбусом №15 до остановки «Дом ученых».

Оргкомитет

