Всероссийское научное общество кардиологов
Секция рациональной фармакотерапии

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Рекомендации ВНОК, 2011

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций
(секция рациональной фармакотерапии)

Председатель - д.м.н., проф. Марцевич С.Ю.
Члены рабочей группы: : д.м.н. Н.П. Кутишенко, к.м.н. С.Н. Толпыгина, к.м.н. Ю.В. Лукина, к.м.н. А.В. Концевая, к.м.н. А.С. Лишута, к.м.н. Л.П. Иванова, Л.Ю. Дроздова, Е.А. Гофман.

Экспертный совет:

Д.м.н., проф. Александров А.А. (Москва); к.м.н. Аничков Д.А. (Москва); к.м.н. Ахмеджанов Н.М. (Москва); д.м.н., проф. Белялов Ф.И. (Иркутск); д.м.н., проф. Бойцов С.А. (Москва); д.м.н., проф. Васюк Ю.А. (Москва); д.м.н., проф. Гиляревский С.Р. (Москва); д.м.н., проф., академик РАМН Голиков А.П. (Москва); к.ф.-м.н. Деев А.Д. (Москва); д.м.н., проф. Довгалевский П.Я. (Саратов); д.м.н., проф. Дощицин В.Л. (Москва); д.м.н., проф. Задионченко В.С. (Москва); д.м.н., проф. Закирова А.Н. (Уфа); д.м.н., проф. Калинина А.М. (Москва); д.м.н., проф. Конради А.О. (Санкт-Петербург); д.м.н., проф., член-корр. РАМН Кухарчук В.В. (Москва); д.м.н., проф. Лопатин Ю.М. (Волгоград); д.м.н., проф. Латфуллин И.А. (Казань); д.м.н., проф., академик РАМН Мартынов А.И. (Москва); д.м.н., проф. Матюшин Г.В. (Красноярск); д.м.н., проф. Небиеридзе Д. В. (Москва); д.м.н., проф., академик РАМН Никитин Ю.П. (Новосибирск); д.м.н., проф., академик РАМН Оганов Р.Г. (Москва); д.м.н., проф. Перова Н.В. (Москва); д.м.н., проф. Подзолков В.И. (Москва); д.м.н., проф. Поздняков Ю.М. (Жуковский); д.м.н., проф. Савенков М.П. (Москва); д.м.н., проф. Сулимов В.А. (Москва); д.м.н., проф. Фишман Б.Б. (Великий Новгород); д.м.н., проф. Чазова И.Е. (Москва); д.м.н., проф. Шалаев С.В. (Тюмень); д.м.н., проф. Шальнова С.А. (Москва); д.м.н., проф. Шостак Н.А. (Москва); д.м.н., проф. Якусевич В.В. (Ярославль); д.м.н., проф. Якушин С.С. (Рязань).

Корректор: Вохминцев Я.А.
Компьютерная верстка: Долгов Д.Ю.

Организация работы по созданию рекомендаций осуществлена Национальным фондом поддержки кардиологии «КАРДИОФОРУМ»
(www.kardioforum.ru, info@kardioforum.ru)

Рекомендации разработаны при поддержке грантами компаний:

АКРИХИН
NYCOMED
PFIZER
PRO. MED. CS Praha a.s.
SANOFI-AVENTIS

Список сокращений

SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) - суммарный риск смертельного сердечно-сосудистого заболевания
АГ – артериальная гипертензия
АГП – антигипертензивные препараты
АД – артериальное давление
АК – антагонисты кальция
АКШ – аортокоронарное шунтирование
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II
АСК – ацетилсалициловая кислота
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АЦХ – ацетилхолин
ББАБ – бета-адреноблокаторы
ВПЛН – верхний предел лабораторной нормы
ГИТС – гастроинтестинальная терапевтическая система
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое АД
ДЛО – дополнительное лекарственное обеспечение
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМТ – индекс массы тела
ИПП – ингибиторы протонной помпы

КА – коронарные артерии
КАГ – коронароангиография
КИ – контролируемое исследование
КР – клинические рекомендации
КФК – креатинфосфокиназа
ЛС – лекарственное средство
МА – мерцательная аритмия
МНО – международное нормализованное отношение
НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени
НГН – нарушенная глюкоза натощак
НЗТ – никотинзаместительная терапия
НК – никотиновая кислота
НМГ – низкомолекулярный гепарин
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НПР – неблагоприятные побочные реакции
НЛР – нежелательная лекарственная реакция
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
НФГ – нефракционированный гепарин
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром
ОР – относительный риск
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
САД – систолическое АД
СД – сахарный диабет
СЖК – секвестранты желчных кислот
СПВП – стероидные противовоспалительные препараты
СОР - снижение относительного риска
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
ССО – сердечно-сосудистое осложнение
ТГ – триглицериды
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТИМ – толщина интима/медиа
ФП – фибрилляция предсердий
ФР – фактор риска
ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС ЛОНП - холестерин липопротеинов очень низкой плотности
ХС – холестерин
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений

Перечень упомянутых исследований

ACCOMPLISH - Avoiding Cardiovascular Events Through COMbination Therapy in Patients LIving with Systolic Hypertension
ACTION – A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS
ACTIVE - Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events
AFASAK - Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation Study;
AFCAPS/TexCAPS - Air Force Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
AIRE - Acute Infarction Ramipril Efficacy Study
ALLHAT - Antihypertensive And Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ATT – Antithrombotic Trialists' Collaboration
ARBITER 6-HALTS - Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6 - HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis (HALTS)
ARBITER II - AorfixTM Bifurcated Safety and Performance Trial: Phase II, Angulated Vessels
ASCOT - Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial
ASCOT-BPLA - Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Blood Pressure-Lowering Arm
ASCOT-LLA - Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm
ATHENA - Effects of Dronedarone on Cardiovascular Outcomes in High-Risk Patients with Atrial Fibrillation or Atrial Flutter
ATLAS - Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival
AVALON - The Atorvastatin and Amlodipine in Patients with Elevated Lipids and Hypertension
AVERROES - Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes
BAATAF - Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation
BHAT - Beta Blocker Heart Attack Trial
BIP - Bezafibrate Infarction Prevention Study
CAFA - Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study
CANOE - Canadian Normoglycemia Outcomes Evaluation Study
CAPRAF - Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation
CAPRICORN - Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction Study
CAPRIE - Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events
CARDS - Collaborative Atorvastatin (Lipitor) and Diabetes Study
CARE - Cholesterol and Recurrent Events Trial
CCS-1 - Chinese Cardiac Study
CHARISMA - Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk, Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance
CHARM Added - Candesartan in Heart Failure—Added Trial

CHARM Alternative - Candesartan in Heart Failure—Alternative Trial
CIBIS - Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study
CIBIS II - Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II
CLAS I-II - Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (I And II)
COGENT-1 - Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events
COMET - Carvedilol or Metoprolol European Trial
COMMIT - Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial
CONSENSUS - COoperative North Scandinavian ENalapril SUrvival Study
CONSENSUS-2 - COoperative New Scandinavian ENalapril SUrvival Study II
COPERNICUS - CarvedilOl ProspEctive RaNdomIzed CUmulative Survival Trial
CORONA – Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure
CURE - Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events
CURRENT-OASIS 7 - Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions
DAIS - Diabetes Atherosclerosis Intervention Study
DIG - Digitalis Investigators Group
DPP - Diabetes Prevention Program Trial
DPS - The Finnish Diabetes Prevention Study
DREAM - Diabetes Reduction Approaches with Ramipril and Rosiglitazone Medications
DPT-1 - Diabetes Prevention Trial - Type 1
ELITE - Evaluation of Losartan in the Elderly
ELITE II - Losartan Heart Failure Survival Study
EMPHASIS-HF - Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure
ENDIT - European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial
ENHANCE - Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia
EPHESUS - Eplerenone Post-Ami Heart Failure Efficacy and Survival Study
ESPRIT - European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia trial
ESPS-2 - European Stroke Prevention Study
EUROPA - European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Patients with Stable Coronary Artery Disease
FATS - Familial Atherosclerosis Treatment Study
FIELD - Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
GEMINI - Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol - Metoprolol Comparison in Hypertensives Trial
GISSI-3 - Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico
GISSI-AF - Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (Use of valsartan an angiotensin II AT1-receptor blocker in the prevention of atrial fibrillation recurrence)
GISSI-HF – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insuffi cienza Cardiaca Heart Failure Study
HATS - Hdl-Atherosclerosis Treatment Study
HHS - Health and Human Services
HOPE - Heart Outcomes Prevention Evaluation
HPS - Heart Protection Study
IDEAL -Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering
IDPP - Indian Diabetes Prevention Programme
IMPROVE-IT - Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Effecasy International Trial
INVEST - International Verapamil SR/Trandolapril Study
IONA - Impact Of Nicorandil in Angina
IPPPSH - International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension
ISIS-2 - International Study Of Infarct Survival-2
ISIS-4 - Fourth International Study of Infarct Survival
JPAD - Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes
J-RHYTHM - Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation
JUPITER - Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
LIFE - Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study
LIPID - Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease
MAPHY - Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives
MDC - Metoprolol In Dilated Cardiomyopathy Trial
MERIT-HF - Metoprolol Cr/Xl Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure
MIRACL - Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering
MOSES - Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary
Prevention
NAVIGATOR - Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research
ONTARGET - Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial
OPTIMAAL - Optimal Therapy In Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan
PATS - Post-stroke Antihypertensive Treatment Study
PEACE - Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors
PLATO - PLATelet inhibition and patient Outcomes
POPADAD - Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes
PRIMO - Pexelizumab for the Reduction of Infarction and Mortality
PRoFESS - Prevention Regimen for Effectively

Avoiding Second Strokes
PROGRESS - Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study
PROVE-IT – TIMI 22 - Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction 22
PHS - Physicians' Health Study
QUIET - Quinapril Ischemic Event Trial
RACE II - Rate Control Versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation
RALES - Randomized Aldactone Evaluation Study
RE-LY - Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy
4S - Scandinavian Simvastatin Survival Study
SAFARI - Simvastatin plus Fenofibrate for combined hyperlipidemia
SAPAT - Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial
SAVE - Survival and Ventricular Enlargement
SCOPE - Study on Cognition and Prognosis in the Elderly
SCOUT - Sibutramine Cardiovascular Outcomes
SEAS - Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis
SENIORS - Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure
SHEP - Systolic Hypertension in Elderly Program
SMILE - Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation
SOLVD - The Effects of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure
SPAF - Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study
SPARCL - The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
SPINAF - Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation
STAI - Antiplatelet Treatment with Ticlopidine in Unstable Angina (Studio della Ticlopidine nell'Angina Instabile)
STARS - Stent Antithrombotic Regimen Study
STICH - Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure Trial
STOP–Hypertension - Swedish Trial in Old Patients with Hypertension
STOP-NIDDM - Study to Prevent Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus Trial
TIPS - The Indian Policap Study
TNT - Treat to New Targets Trial
TRACE - The Trandolapril Cardiac Evaluation Trace Study
TRANSCEND - Telmisartan Randomised Assessment Study in Ace Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease
TRIPOD - Troglitazone in Prevention of Diabetes
TRITON-TIMI 38 - Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel
TROPHY - Trial of Preventing Hypertension
UCSF SCOR - University of California, San Francisco, Specialized Center for Research
VA-HIT - Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial
Val-HeFT - Valsartan Heart Failuretrial
VALIANT - Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial
VALUE - Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation
WHO - Word Health Organization cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol
WOSCOPS - West of Scotland Coronary Prevention Study
XENDOS - Xenical in Prevention of Diabetes in Obese Subjects
АККОРД - АКридилол в Комбинированной терапии у больных АГ и Ожирением или компенсированным сахаРным Диабетом 2 типа – открытое многоцентровое клиническое исследование
КАМЕЛИЯ – Сравнение терапии, основанной на карведилоле и метопрололе у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением
САФАРИ – Снижение с помощью медикАментозной коррекции основных ФАкторов РИска сердечно-сосудистых осложнений

ОГЛАВЛЕНИЕ

Что необходимо знать для грамотного использования лекарственных средств с целью первичной и вторичной профилактики 8
Основные принципы контроля эффективности и безопасности лекарственных препаратов 9
Эффективность 9
Безопасность 9
Что такое нежелательное явление? 9
Классификация нежелательных эффектов 9
Классификация нежелательных побочных реакций 10
Установление причинно–следственной связи между НПР и лекарственным препаратом 11
Методы выявления и регистрации нежелательных эффектов 11
Классификация риска возникновения НЛР 13
Основные принципы контроля безопасности лекарственной терапии 13
Общие принципы комбинированного назначения лекарств 14
Типы взаимодействия препаратов 14
Способы назначения комбинированной терапии 14
Комбинированная терапия, направленная на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений 14
Общие проблемы, связанные с выбором лекарственного препарата 15
На что должен ориентироваться практический врач при выборе терапии 16

Лекарственные средства для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений 16
Антигипертензивные препараты при высоком нормальном АД 16
Первичная профилактика с помощью антиагрегантов 16
Артериальная гипертония 17
Комбинированная терапия артериальной гипертонии 18
Безопасность длительной терапии АГ 19
Гиполипидемические препараты 20
Препараты для борьбы с курением 22
Препараты для борьбы с ожирением 24
Предупреждение сахарного диабета 25

Лекарственные средства для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений 26
Осложненная артериальная гипертония 26
Стабильная стенокардия напряжения 27
Антиангинальные препараты 27
Антиагреганты 28
Гиполипидемические препараты 29
Ингибиторы АПФ 29
Антагонисты рецепторов ангиотензина 29
Медикаментозная терапия или инвазивное вмешательство 30
Вторичная профилактика после перенесенного инфаркта миокарда 30

Бета-адреноблокторы *30*
Ингибиторы АПФ *32*
Антагонисты рецепторов ангиотензина *35*
Антагонисты альдостерона *35*
Антиагреганты и антикоагулянты *36*
Безопасность терапии антиагрегантами *38*
Гиполипидемическая терапия после ИМ *42*
Комбинированная гиполипидемическая терапия 43
Контроль безопасности длительной гиполипидемической терапии *45*
Хроническая сердечная недостаточность 48
Ингибиторы АПФ *48*
Бета-адреноблокаторы *49*
Антагонисты рецепторов альдостерона *50*
Антагонисты рецепторов ангиотензина *50*
Диуретики *51*
Сердечные гликозиды *51*
Перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака 51
Нарушения сердечного ритма (фибрилляция предсердий) 52
Профилактика тромботических осложнений *53*
Контроль ЧСС и/или восстановление синусового ритма *54*
Терапия, направленная на предотвращение прогрессирования ФП (upstream therapy) *55*
Особые ситуации *56*

Проблема приверженности назначенной терапии 57

Фармакоэкономический анализ при оценке эффективности и безопасности терапии 61

Приложение 1 ..... *65*
Приложение 2 ..... *66*

Список литературы 68

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему составляют основу смертности населения во всех развитых странах мира. В России на долю ССЗ приходится 56,5% всех смертельных исходов [1], при этом абсолютные показатели смертности от ССЗ в настоящее время в нашей стране в 5-6 раз больше, чем в странах Запада [2]. Хорошо известно, что смертность от ССЗ может быть снижена, в этом процессе основную роль играет борьба с факторами риска (ФР), а также применение современных лекарственных препаратов, доказавших влияние на вероятность осложнений ССЗ в контролируемых исследованиях (КИ).

Лекарственные препараты, доказавшие способность снижать вероятность осложнений ССЗ и улучшать прогноз жизни, называют «лекарствами, спасающими жизнь» (life-saving drugs). Они могут проявлять свое действие на самых разных стадиях заболевания: от доклинических до развернутых. Если эти препараты назначаются до того, как возникла болезнь, с целью ее предупреждения, такое вмешательство называется *первичной лекарственной профилактикой*. Если эти препараты назначаются при уже сформировавшемся заболевании с целью предупреждения его прогрессирования и предотвращения осложнений, то такая профилактика называется *вторичной лекарственной профилактикой*. Граница между первичной и вторичной лекарственной профилактикой часто условна.

Что необходимо знать для грамотного использования лекарственных средств с целью первичной и вторичной профилактики

1. Хорошо владеть методикой постановки диагноза. Основой для этого должны служить современные клинические рекомендации.
2. Уметь оценить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Оценка риска необходима как для относительно здоровых людей, имеющих набор факторов риска, так и для уже заболевших, чтобы оценить вероятность возникновения осложнений и определить прогноз болезни.
3. Хорошо владеть использующейся в современных клинических рекомендациях терминологией, отражающей классы рекомендаций и уровни доказательств (Таблица 1а и 1б).
4. Желательно уметь оценивать результаты КИ независимо и обоснованно (Таблица 2).
5. Знать основные правила контроля эффективности и безопасности назначения лекарственных препаратов.
6. Владеть основными правилами оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов.

Таблица 1а. **Класс рекомендаций**

Класс I	Польза и эффективность диагностического метода или лечебного вмешательства доказаны и/или общепризнаны
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности метода лечения
Класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного вмешательства
Класс IIb	Польза/эффективность менее убедительны
Класс III*	Имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/не эффективно и в некоторых случаях может быть вредным

Таблица 1б. **Уровень доказательств**

Уровень доказательств	**Характеристика исследований**
A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки
B	РКИ с невысокой вероятностью систематической ошибки, когортные исследования или исследования случай-контроль
C	Описание серии случаев, неконтролируемое исследование, мнение экспертов

Таблица 2. **Является ли исследование валидным (методологически корректным)**

№	Критерий оценки
1	Четко определена задача/цель
2	Была ли проведена рандомизация (и стратификация)
3	Использовался ли «слепой» метод (плацебо-контроль)
4	Сопоставимость групп при начале испытания
5	Идентичность базовой терапии
6	Все ли исходы выявлены с помощью стандартных и достоверных методов
7	Данные о каком проценте от общего числа участников включены в анализ (процент выбытия, анализ подгрупп)
8	Продолжительность лечения, отслеживание последствий/результата
9	Однородны ли результаты, полученные в разных центрах

Основные принципы контроля эффективности и безопасности лекарственных препаратов

Эффективность

Поскольку лекарственные препараты, применяемые для первичной или вторичной профилактики, оказывают свое действие в течение длительного времени, врач, как правило, не может оценить их эффективность по клиническим признакам. Врач не может оценить и долгосрочное влияние препарата на исходы заболевания, так как, во-первых, это влияние носит вероятностный характер и проявится далеко не у всех пролеченных, во-вторых, из-за того, что практические врачи редко имеют возможность отследить судьбу своих пациентов.

Все это свидетельствует о том, что, назначая профилактическое лечение, врач должен контролировать действие по так называемым суррогатным показателям эффективности. При этом необходимо, однако, чтобы это влияние на суррогатные показатели эффективности имело доказанную связь с влиянием на отдаленные результаты лечения. Для разных лекарственных препаратов эти суррогатные показатели эффективности различны, о них будет сказано при описании конкретных групп препаратов. Иногда суррогатные показатели эффективности недоступны практическому врачу (например, при назначении антиагрегантов), в таких случаях единственной задачей врача является контроль безопасности лекарственного препарата.

Безопасность

За последние 40 лет с фармацевтического рынка по причинам, связанным с недостаточной безопасностью, было изъято более 130 лекарственных средств (ЛС). Треть этих изъятий происходила в течение первых 2 лет, а половина – в течение 5 лет после регистрации препарата. Несмотря на глобальное внедрение систем наблюдения за фармакологической безопасностью, неблагоприятные побочные реакции (НПР) все еще остаются одной из значимых причин смертности во всем мире. Мета-анализ 39 исследований, проведенных в США с 1966 по 1996 г., показал, что частота серьезных НПР у госпитализированных больных составила 6,7%, а с учетом несерьезных НПР - 15,1% [3], причем затраты на лечение НПР в обычной 700-коечной больнице составляют до 5,6 миллионов долларов США в год [4]. Поскольку количество лекарственных препаратов в обращении постоянно увеличивается, как и число людей, нуждающихся в приеме медикаментов, частота встречаемости НПР будет закономерно возрастать.

Что такое нежелательное явление?

Нежелательные явления (эффекты) – любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, которые возникают при использовании лекарственных препаратов в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологических функций независимо от причинной связи с этим лечением [5].

Таким образом, нежелательное явление – это:

- непреднамеренное появление неблагоприятного объективного или субъективного симптома;
- появление аномальных значений лабораторных анализов (как разновидность объективных симптомов);
- появление сопутствующего заболевания или утяжеление его течения.

Классификация нежелательных эффектов

Виды нежелательных явлений:

- Серьезные нежелательные явления
- Нежелательные лекарственные реакции
- Неожиданные (непредвиденные) реакции

К **серьезным нежелательным явлениям** по определению ВОЗ относятся [6]:

- смерть;
- состояние, угрожающее жизни;
- состояние, требующее госпитализации или продления текущей госпитализации;
- состояние, приводящее к стойкой или значительной утрате трудоспособности (дееспособности);
- невынашивание плода, досрочное прерывание беременности, в т.ч. по медицинским показаниям, возникшее во время или после проведения терапии, появление дефекта развития;
- другое значимое, с медицинской точки зрения, событие.

Смерть пациента по любой причине, безусловно, является серьезным нежелательным явлением. Клиническая смерть, закончившаяся успешной реанимацией, относится к состояниям, угрожающим жизни. Вообще, к состояниям, угрожающим жизни, относят ситуации, когда действительно имелась непосредственная угроза жизни пациента, которая была устранена соответствующим вмешательством. К таким состояниям можно отнести, например, сильное кровотечение с потерей сознания, которое, не будучи остановленным, привело бы к смерти больного. В то же время события, которые могли бы при их неблагоприятном развитии привести к угрозе жизни пациента, но не стали развиваться таким образом, не относят к угрожающим жизни состояниям (например, гипертонический криз).

Значительной утратой трудоспособности может считаться неспособность выполнять свои профессиональные обязанности, что подтверждается выдачей больничных листов. Термин «значительная утрата дееспособности» применяется для неработающих лиц и подразумевает невозможность выполнять привычные работы по ведению хозяйства или ухаживать за собой.

Под дефектом развития понимают ситуацию, когда во время приема лекарственного препарата у пациентки наступает беременность и после разрешения беременности страдает новорожденный.

Под определение серьезного нежелательного явления может попасть любое значимое, с точки зрения врача, медицинское событие. Если врач считает, что развившееся у пациента событие заслуживает особого внимания, хотя и не попадает под перечисленные выше критерии, он все равно может расценить его как серьезное.

Нежелательная лекарственная реакция (НЛР) – это все неблагоприятные реакции организма на препарат, принятый или введенный в любой дозе. Другими словами, о нежелательной лекарственной реакции как о частном случае нежелательного явления следует говорить, когда с большой долей вероятности это нежелательное явление вызвано приемом препарата.

Неожиданные нежелательные реакции – это нежелательные лекарственные реакции, появление или тяжесть которых не согласуется с известной информацией о продукте, т.е. они не описаны ранее в доступных материалах о препарате (инструкция по применению, брошюра исследователя). Например, если в числе нежелательных лекарственных реакций препарата указана легкая головная боль, а у пациента возникли сильные боли, или, если указано развитие или обострение язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки, а у больного развилась язвенная болезнь, осложнившаяся желудочно-кишечным кровотечением, то такое событие будет рассматриваться как неожиданная нежелательная лекарственная реакция.

Помимо клинических проявлений НПР учету подлежат и изменения в лабораторных показателях, осложнения, связанные с качеством препарата, а также отсутствие терапевтического эффекта, случаи развития резистентности, последствия применения фальсифицированных лекарственных средств. В большинстве случаев отклонения в лабораторных показателях относят к нежелательным явлениям, если эти изменения являются клинически значимыми. Для каждого лабораторного показателя должен быть установлен предел степени отклонения (например, в 2 раза, на 30% и т.п.).

Классификация нежелательных побочных реакций

Существует несколько классификаций НПР. Согласно наиболее распространенной классификации побочных нежелательных реакций Комитета экспертов ВОЗ выделяют следующие категории [6]:

Тип А – зависимые от дозы
Тип В – не зависимые от дозы
Тип С – эффекты при длительном применении (синдром отмены)
Тип D – отсроченные эффекты

Около 80% всех НПР относятся к типу А и касаются наиболее часто назначаемых препаратов.

Неблагоприятные побочные реакции типа А (зависимые от дозы). Около 80% всех НПР относятся к типу А и касаются наиболее часто назначаемых препаратов. Для них характерны:

- связь с фармакологическим действием препарата;
- зависимость от дозы;
- предсказуемость;
- довольно частое развитие;
- выявление большей части НПР до широкого применения в практике;
- относительно низкая летальность при их развитии.

Примером могут служить: кардиотоксическое действие дигоксина, тиреотоксическое – амиодарона, нефротоксическое – фуросемида; НПВС-индуцированные поражения ЖКТ; гипотония и ортостатические реакции на прием ряда антигипертензивных средств и т.д.

Действия врача: уменьшить дозу или отменить препарат и оценить влияние сопутствующей терапии.

Неблагоприятные побочные реакции типа В (не зависимые от дозы)

- не зависят от дозы;
- непредсказуемы;
- возникают редко;
- часто выявляются на стадии широкого применения;

• обычно серьезные;
• относительно высокая летальность при их развитии.

Примеры: иммунологические реакции (анафилаксия), идиопатические реакции.

Действия врача: отмена препарата и запрет на использование в будущем.

Неблагоприятные побочные реакции типа C (при длительном применении)

• возникают при длительном использовании лекарственного препарата;
• часто проявляются развитием толерантности, лекарственной зависимости, т.д.

Примеры:
- «эффект отмены» - гипертензия после отмены празозина, клофелина, тахикардия после отмены БАБ;
- развитие толерантности к нитратам;
- синдром Кушинга как реакция на СПВС;
- пульмонофиброз, вызванный приемом бромкриптина, фенитоина, метотрексата;
- «обратная связь» при применении гормонов щитовидной железы, кортикостероидов;
- «ломка» при назначении опиатов.

Действия врача: снизить дозу препарата или сделать перерыв/отменить.

Неблагоприятные побочные реакции типа D (отсроченные реакции)

• нечасто встречаемые;
• обычно дозозависимые;
• возникают обычно через некоторое время после начала приема препарата.

Примеры:
- канцерогенность;
- нарушение репродуктивной функции;
- тератогенность;
- родовая патология/родовой дефект, развившийся по окончании приема пациентом исследуемого препарата до наступления беременности, либо в случае приема исследуемого препарата на фоне беременности.

Действия врача: в зависимости от ситуации.

Установление причинно–следственной связи между НПР и лекарственным препаратом

Причинно–следственная связь между НПР и лекарственным препаратом классифицируется как:

• достоверная;
• вероятная;
• возможная;
• невозможная;
• условная/неклассифицированная;
• не поддающаяся оценке и классификации.

Критериями установления ***достоверной причинно–следственной связи*** являются:

- клинический случай, включая изменения лабораторных тестов, который возник в достоверной временной связи с назначением лекарства и который не может быть объяснен сопутствующими заболеваниями или действием других ЛС и химических веществ;
- наличие клинически достоверного ответа на отмену лекарства;
- случай должен быть определен фармакологически или феноменологически.

Причинно–следственная связь не подлежит оценке и классификации при наличии следующих критериев:

- сообщение о неблагоприятной реакции не может быть оценено из–за недостаточности информации или противоречивости данных, не может быть дополнено или верифицировано;
- случай неблагоприятного эффекта может быть обусловлен уже известным фармакологическим или аллергическим действием одного из подозреваемых лекарств или химических соединений.

Существует несколько способов определить, связано ли неблагоприятное событие с приемом лекарства:

• сравнительный анализ частоты события у лиц, не принимающих и принимающих препарат;
• реакция организма на отмену и повторное назначение этого препарата. Если нежелательное явление исчезло после отмены и вновь появилось после повторного назначения лекарственного средства, скорее всего, речь идет о нежелательной лекарственной реакции.

Всегда следует стремиться установить причинную связь между нежелательным явлением и лекарственным препаратом.

Для определения степени достоверности причинно–следственной связи между возникшей реакцией и получаемым пациентом лекарством в клинической практике за рубежом, а последнее время и в России используют шкалу Naranjo. Она предусматривает выявление следующих степеней достоверности причинно–следственной связи: определенная, вероятная, возможная и сомнительная в соответствии с Таблицей 3.

Помимо отдельных нежелательных явлений, могут возникать ситуации, требующие быстрого сообщения официальным инстанциям. Это появление информации, которая может существенно повлиять на общий баланс риск/польза для конкретного препарата, или сведений, на основании которых требуется внести поправки в способы применения препарата. К таким ситуациям относятся:

- клинически достоверное увеличение частоты встречаемости уже известных серьезных нежелательных лекарственных реакций;
- отсутствие заявленной эффективности препарата, направленного на лечение угрожающих жизни заболеваний, что существенно повышает риск для пациента;
- новые сведения из продолжающихся исследований (например, новые данные по канцерогенности).

Методы выявления и регистрации нежелательных эффектов

В связи с ликвидацией в 1991 г. Минздрава СССР работа по выявлению и регистрации НПР в нашей стране была приостановлена до 1997 г., когда была вновь создана система фармаконадзора, принципиальным отличием которой является организация наряду с Федеральным центром региональных центров по контролю безопасности ЛС. В настоящее время на территории России функционирует 30 таких центров. В результате ряда реорганизаций Федеральный центр по изуче-

Таблица 3. **Шкала Naranjo для оценки связи нежелательного явления с лекарственным препаратом**

Вопрос	да	нет	не знаю
Были ли ранее достоверные сообщения об этой реакции?	1	0	0
Возникла ли реакция после введения подозреваемого лекарственного вещества?	2	1	0
Улучшилось ли состояние больного после прекращения введения лек. вещества или введения специфического антидота?	1	0	0
Возобновилась ли побочная реакция после повторного введения препарата?	2	-1	0
Есть ли еще причины (кроме лекарства), которые могли вызвать реакцию?	-1	0	0
Возобновилась ли побочная реакция после приема/введения плацебо?	-1	1	0
Было ли лекарство обнаружено в крови или др. жидкостях в концентрации, известных как токсические?	1	0	0
Была ли реакция более тяжелой после увеличения дозы или менее тяжелой после её уменьшения?	1	1	0
Отмечал ли больной аналогичные реакции на то же или подобное лек. вещество при любых прежних приемах?	1	0	0
Была ли побочная реакция подтверждена объективно?	1	0	0

При общей сумме баллов:
9–11 – причинно–следственная связь определенная;
5–8 – причинно–следственная связь вероятная;
1–4 – причинно–следственная связь возможная;
0 – причинно–следственная связь сомнительная.

нию побочных действий ЛС на сегодняшний день функционирует на базе отдела токсикологии и изучения побочных эффектов лекарственных препаратов Института доклинической и клинической экспертизы лекарств (ИДКЭЛ) Государственного научного центра экспертизы средств медицинского применения.

Согласно статье 64 Федерального закона от 12 апреля 2010 года N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, N 16, ст. 1815; N 42, ст. 5293) лекарственные препараты, находящиеся в обращении на территории Российской Федерации, подлежат мониторингу безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, предупреждения пациентов и их защиты от применения таких препаратов. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов осуществляется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти на всех этапах их обращения на территории Российской Федерации. 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. Порядок осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов, в том числе представления информации об этом, устанавливается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

При получении информации о побочных действиях, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственного препарата, об особенностях его взаимодействия с другими лекарственными препаратами, которые могут представлять угрозу жизни или здоровью пациентов, а также сведений, не соответствующих сведениям о лекарственном препарате, содержащимся в инструкции по его применению, уполномоченный федеральный орган исполнительной власти рассматривает вопрос о возможности приостановления применения такого лекарственного препарата в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

С целью предоставления информации о побочных эффектах препаратов по унифицированному образцу разработана индивидуальная форма–извещение о НПР и инструкция по ее заполнению, в которой объясняется, какая информация должна быть предоставлена в Научный центр при выявлении НПР (см.приложение).

Наиболее распространенным и удобным методом постмаркетинговой регистрации НПР является система спонтанных сообщений. Основным принципом данного метода является добровольное или законодательно оговоренное информирование соответствующих регуляторных органов о выявляемых НПР.

Согласно требованиям служб фармаконадзора следует сообщать:

• обо всех нежелательных эффектах новых препаратов (в большинстве стран ЛС считаются

новыми в течение 5 лет после их регистрации);

• о неизвестных и неожиданных эффектах «старых» препаратов;

• о неблагоприятных эффектах взаимодействия лекарственных средств;

• о серьезных НПР любых препаратов;

• о результатах наблюдений, в которых имеются четкие доказательства того, что препарат вызывает НПР (например, развитие аналогичной реакции на повторное назначение препарата);

• об изменениях лабораторных показателей, развития резистентности, последствиях передозировки (случайной или преднамеренной).

Необходимо учитывать абсолютно все неблагоприятные изменения в медицинском состоянии пациента, несмотря на то, что, на первый взгляд, они не имеют никакой связи с приемом лекарственного препарата. Дело в том, что сведения о некоторых редко встречающихся реакциях на препарат можно получить, только тщательно проанализировав массу сообщений о медицинском состоянии большого числа пациентов, принимавших то или иное лекарственное средство.

Классификация риска возникновения НЛР

Для любого препарата существует отношение «риск/польза», и определение этого отношения, по сути, является основной задачей при назначении препарата. Риск определяется частотой возникновения нежелательных лекарственных реакций, присущих данному препарату, и их тяжестью. Чем тяжелее нежелательная лекарственная реакция, тем меньше частота ее возникновения, которую можно признать допустимой. Риск взвешивается по отношению к пользе от применения лекарства, которая, в свою очередь, оценивается на основании эффективности лечения и серьезности заболевания. В 1996 году в Великобритании была предложена следующая классификация риска возникновения НЛР:

- «ничтожный» - менее 1 на 1 млн.
- «минимальный» - риск от 1 на 1 млн. до 1 на 100 тыс.
- «очень низкий» - между 1 на 100 тыс. и 1 на 10 тыс.
- «низкий» - между 1 на 10 тыс. и 1 на 1 тыс.
- «умеренный» - между 1 на 1 тыс. и 1 на 100
- «высокий» - выше 1 на 100.

Учитывая специфику лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, обусловленную необходимостью длительного (иногда пожизненного) приема одновременно нескольких лекарственных препаратов, следует учитывать все возможные варианты лекарственного взаимодействия и возможное развитие нежелательных явлений, характерных для длительного приема используемых лекарственных препаратов. Особенно большое значение проблема лекарственных взаимодействий имеет у пожилых больных, которые получают одновременно лечение по ряду хронических заболеваний. Так, часто причиной снижения эффективности антигипертензивной терапии является одновременный прием больными нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в связи с болями в суставах, а причиной гипотонии — прием альфа-блокаторов, таких как сермион и доксазозин, по назначению невролога или уролога. Наиболее частыми связанными с лекарственным взаимодействием побочными нежелательными реакциями у пожилых являются психоневрологические нарушения, гипотензия и острая почечная недостаточность.

Таким образом, при лечении кардиологических больных врач должен учитывать все имеющиеся у пациента сопутствующие заболевания и то лечение, которое пациент получает по назначению врачей других специальностей.

Основные принципы контроля безопасности лекарственной терапии

С целью профилактики развития побочных эффектов лекарств следует соблюдать следующие правила [7]:

• учитывать не только основное лечебное свойство лекарства, но и его возможные побочные эффекты (особенно если они обусловлены структурой вещества или механизмом действия);

• назначать оптимальные дозы лекарств и соблюдать курсовые дозы или правила отмены некоторых лекарств;

• при комбинированной фармакотерапии необходимо учитывать возможное взаимодействие лекарственных средств между собой и с пищей. При установлении такового — предусматривать интервал между приемом взаимно реагирующих субстратов;

• не использовать одновременно лекарства со сходным механизмом действия и избегать полипрагмазии и политерапии, которые повышают риск развития нежелательных явлений;

• избегать (по возможности) инъекционного метода введения, при котором побочное действие лекарств проявляется наиболее сильно;

• соблюдать индивидуальный подход к назначению лекарственных препаратов с учетом возраста (особенно для детей и людей преклонного возраста), особенностей естественных (беременность, кормление грудью) и патологических состояний пациентов и наличия сопутствующих заболеваний при наличии функциональных изменений важных органов и систем (печень, почки, ЖКТ, сердечно-сосудистая система и др.), существенно влияющих на биотрансформацию лекарств;

• широко применять метод «прикрытия» побочного действия лекарств другими препаратами;

• в случаях известного отрицательного взаимодействия назначенного препарата с алкоголем, цитрусовыми, курением, следует воздержаться от последних.

При поведении оптимальной фармакотерапии очень большое значение имеет медицинская культура и дисциплинированность пациентов при выполнении рекомендаций врача. Просветительная работа, проводимая специалистами-медиками, иногда играет решающую роль в повышении эффективности оптимальной лекарственной терапии.

Вопросы контроля безопасности терапии отдельных групп сердечно-сосудистых препартов далее будут рассматриваться в соответствующих главах.

Общие принципы комбинированного назначения лекарств

О конкретных комбинациях лекарственных препаратов будет сказано в соответствующих разделах.

Типы взаимодействия препаратов

Рациональная комбинированная терапия должна отвечать ряду обязательных условий: безопасность и эффективность компонентов; вклад каждого из них в ожидаемый результат; разные, но взаимодополняющие механизмы действия; более высокая эффективность по сравнению с таковой монотерапии каждым из компонентов; сбалансированность компонентов по биодоступности и продолжительности действия; усиление органопротективных свойств; воздействие на универсальные (наиболее частые) механизмы, например, повышения АД; уменьшение количества нежелательных явлений и улучшение переносимости.

Среди типов взаимодействия препаратов в составе комбинированного лечения выделяют следующие: 1) аддитивность - эффект комбинации препаратов не превышает суммы эффектов отдельных препаратов, составляющих изучаемую комбинацию; 2) синергизм - эффект комбинации препаратов больше, чем сумма отдельных эффектов всех препаратов, входящих в комбинацию и 3) антагонизм - эффект комбинации препаратов слабее максимального из эффектов отдельных составляющих этой комбинации.

Следует помнить, что данные типы взаимодействия могут проявляться как в отношении основного терапевтического эффекта, так и в отношении побочных реакций препаратов.

Способы назначения комбинированной терапии

Существуют разные способы использования комбинированной терапии. Два, три препарата и более можно назначать последовательно, постепенно титруя дозы компонентов. Очень ценными для рационального лечения являются фиксированные комбинированные препараты, для создания которых применяют усовершенствованные лекарственные формы. К достоинствам низкодозовых комбинированных препаратов можно отнести следующие: простота и удобство приема для пациента; облегчение титрования доз; простота прописывания препарата; повышение приверженности пациентов к лечению; уменьшение частоты нежелательных явлений за счет снижения доз компонентов; снижение риска использования нерациональных комбинаций; уверенность в оптимальном и безопасном дозовом режиме; уменьшение цены. Недостатками являются фиксированные дозы компонентов, трудности в идентификации причины нежелательных явлений, отсутствие уверенности в необходимости всех применяемых компонентов. Дополнительными требованиями к комбинированным препаратам являются отсутствие непредсказуемых фармакокинетических взаимодействий и оптимальное соотношение остаточного и максимального эффектов. Рациональный подбор компонентов создает предпосылки для назначения один раз в сутки препаратов, которые при монотерапии приходится применять два или даже три раза в сутки (некоторые бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты кальция (АК).

Комбинированная терапия, направленная на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений

Очевидно, что лица, имеющие набор разных факторов риска и за счет этого высокий суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений, часто нуждаются в комплексной медикаментозной терапии, направленной на коррекцию имеющихся факторов риска. Безусловно, все эти лекарственные препараты можно назначать по отдельности, однако рекомендация приема большого количества лекарств всегда сопряжена с невысокой приверженностью лечению. Для решения этой проблемы предлагалось создать комбинированные лекарственные препараты, содержащие в одной таблетке набор разных лекарств. Крайним выражением такой стратегии явилось создание так называемого полипила - таблетки, содержащей в своем составе сразу несколько лекарственных препаратов, действие которых направлено на коррекцию различных факторов риска.

Так, в состав одного из вариантов полипила входили сразу 3 антигипертензивных препарата в небольших дозах - бета-адреноблокатор, тиазидный диуретик, ингибитор АПФ, а также ацетилсалициловая кислота и статин. Считалось, что применение полипила у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений позволит существенно снизить показатели смертности. С одним из таких препаратов (поликапом) было даже проведено многоцентровое рандомизированное исследование (TIPS) у лиц без наличия сердечно-сосудистых заболеваний, но имевших хотя бы один фактор риска. Исследование показало, что назначение поликапа в целом хорошо переносилось и способствовало достижению целевых цифр артериального давления (АД) и липидов, однако несколько хуже, чем при назначении тех же препаратов в отдельности. Последнее обстоятельство, видимо, свидетельствовало о проблемах стабильности препаратов, объединенных в одну таблетку.

Однако главная проблема полипила заключается в другом: поскольку разные люди сильно различаются между собой по набору и выраженности факторов риска, применение одинаковой таблетки у разных пациентов не позволит индивидуализировать терапию, заставив многих принимать ненужные в данной ситуации лекарства.

Более перспективным представляется создание комбинированных препаратов, предназначенных для коррекции ограниченного числа факторов риска, причем тех, которые в такой комбинации встречаются у значительного числа пациентов. Среди таких факторов риска надо назвать в первую очередь комбинацию АГ и нарушения липидного обмена, для коррекции которых в соответствии с современными рекоменда-

циями часто требуется назначение лекарственных средств. В российском исследовании САФАРИ было показано, что одновременная коррекция АГ и гиперлипидемии с помощью антигипертензивных препаратов (терапия, основанная на нифедипине пролонгированного действия) и статинов (аторвастатин) достоверно (по сравнению с контрольной группой) снижает расчетные показатели риска сердечно-сосудистых осложнений.

Вторичный анализ исследования ASCOT показал, что между антагонистами кальция и статинами, возможно, существует взаимодействие, и они могут потенцировать действие друг друга. Так, аторвастатин в комбинации с терапией, основанной на амлодипине, снижал относительный риск осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) на 53% (коэффициент риска 0,47, $p<0,001$), а в комбинации с терапией, основанной на атенололе - только на 16% (коэффициент риска 0,84, $p>0,05$). Эффективность именно этой комбинации препаратов была продемонстрирована в исследовании AVALON, которое показало, что через 8 недель комбинированной терапии амлодипином в дозе 5 мг и аторвастатином в дозе 10 мг у 45% больных были достигнуты одновременно целевые цифры АД и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), при этом 10-летний риск осложнений ИБС, оцененный по Фремингемской шкале, снизился с 15,1 до 6,9%.

Был предложен препарат, содержащий в одной таблетке различные дозы амлодипина и аторвастатина (Кадуэт). Ретроспективный анализ медицинской документации когорты больных, получавших одновременно терапию АГ и гиперлипидемии антагонистами кальция и статинами, показал, что приверженность этой терапии была лучше, если лекарства назначались в виде одной таблетки (амлодипин+аторвастатин) по сравнению с назначением такой же терапии, но в виде нескольких таблеток.

Общие проблемы, связанные с выбором лекарственного препарата

Данные доказательной медицины в кардиологии представляют врачу огромные возможности в отношении лечения и профилактики ССЗ. В своей повседневной работе врач неизменно сталкивается с проблемой выбора лекарственных препаратов для конкретного пациента или проблемой замены одного лекарственного препарата на другой, допуская в принципе, что это не приведет к ухудшению результатов лечения. Наиболее типичными проблемами, связанными с выбором или заменой лекарственного препарата являются:

- выбор класса препарата (при этом рассматривается возможность, что все препараты внутри одного и того же класса могут обладать одинаковыми свойствами, т.е. одинаковым класс-эффектом);
- выбор лекарственной формы препарата или замена одной лекарственной формы на другую;
- выбор между оригинальным препаратом и его дженериком (воспроизведенным препаратом);
- выбор конкретного воспроизведенного препарата или замена одного воспроизведенного препарата на другой.

Любой такой выбор или замена далеко не всегда обеспечивают лечение хорошего качества и безопасности, и главное – далеко не всегда приводят к желаемому результату – снижению риска ССО. Очевидно, чтобы добиться результата, аналогичного данным крупных РКИ, необходимо как минимум назначать те же лекарства, в тех же дозах и добиваться такой же приверженности терапии, как и в проведенных исследованиях. При выборе конкретного препарата или при проведении замены одного препарата на другой окончательный результат будет зависеть только от того, насколько адекватно это было сделано.

К проблеме замены препаратов внутри одного класса многие авторы относятся крайне осторожно, справедливо полагая, что препараты, принадлежащие одному классу, могут несколько отличаться по своим фармакологическим эффектам. В связи с этим замена препаратов внутри класса нежелательна в том случае, если нет четких и убедительных научных доказательств их сопоставимой эффективности и сопоставимой безопасности при длительном применении. Прямым ответом на вопрос, следует ли предпочесть в реальной практике те препараты, которые использовались в конкретных КИ, или же можно смело заменять внутри класса одни препараты на другие, руководствуясь уже другими принципами (например, удобством приема препарата, положительными дополнительными свойствами препарата, на которые нередко делают акцент, не обращая внимания на доказанность пользы от этих свойств), должны быть результаты прямых сравнительных КИ, однако провести такое большое количество сравнительных исследований не всегда возможно.

Что касается эквивалентности разных лекарственных форм, солей, изомеров, то чаще всего доступны либо данные доклинических исследований на здоровых добровольцах и результаты исследований, выполненных «in vitro» (фармацевтическая эквивалентность), либо данные небольших краткосрочных КИ.

Не менее важным является решение вопроса замены или выбора между оригинальным и воспроизведенным препаратом. Проблема взаимозаменяемости оригинальных лекарственных препаратов и их дженериков актуальна во всем мире [8]. В нашей стране она приобрела особое значение, поскольку на российском рынке в последнее десятилетие появилось огромное количество самых разнообразных дженериков, при этом некоторые дженерики продемонстрировали низкое качество, недостаточную эффективность, высокую частоту побочных эффектов. Большинство российских специалистов, признавая изложенные выше факты, делают вывод о необходимости проведения прямых сравнительных исследований по изучению терапевтической эквивалентности воспроизведенных препаратов, которые уже зарегистрированы и чаще всего назначаются в клинике. В России, несмотря на высокую значимость данных биоэквивалентности при регистрации дженерика, результатам исследований по терапевтической эквивалентности после вступления в силу Федерального закона РФ «Об обращении лекарственных средств» стало придаваться еще боль-

шее значение, а для аналогов фармацевтических средств биологического происхождения (биосимиляров) результаты исследований по терапевтической эквивалентности – одно из условий регистрации. Поскольку сроки действия патентов на ряд оригинальных биопрепаратов (в том числе на низкомолекулярные гепарины) заканчиваются, то в скором времени дженерики биосимиляров все шире будут появляться на российском фармацевтическом рынке (гормоны, цитокины, факторы свертывания крови, моноклональные антитела, ферменты, вакцины, препараты, созданные на базе клеток и тканей и т. д.). Данные препараты имеют сложную трехмерную пространственную структуру, поэтому их количественное содержание в биологических жидкостях точно охарактеризовать достаточно трудно. Принято считать, что обычных исследований биоэквивалентности для регистрации таких дженериков явно недостаточно. Это заставляет регуляторные органы требовать от производителей биосимиляров проведения как доклинических (токсикологических, фармакокинетических и фармакодинамических), так и клинических исследований (полного представления данных по эффективности и безопасности препарата, а также данных по изучению иммуногенности).

На что должен ориентироваться практический врач при выборе терапии

В тех случаях, когда терапия должна проводиться длительно (например, при вторичной профилактике ССО у кардиологических больных высокого риска), врач обязан подходить к выбору лекарственных препаратов крайне ответственно. Необходимо отметить, что практика решения этих вопросов может значительно отличаться в разных ситуациях и разных странах. FDA (Food and Drug Administration) решает этот вопрос весьма строго, исходя из данных КИ с конкретным лекарственным препаратом, не экстраполируя их на другие препараты этого же класса и другие лекарственные формы этого же препарата. Такой подход наиболее полно соответствует общим принципам доказательной медицины.

Делая выбор между лекарственными препаратами, врач в первую очередь должен отдавать предпочтение тем из них, для которых доказано влияние на прогноз заболевания. Выбирая лекарства внутри того или иного класса препаратов, врач обязан следовать тому же принципу: учитывать доказательную базу конкретного препарата во влиянии на исходы болезни и ни в коем случае не переносить свойства одного препарата на другой. Следует помнить, что на улучшение прогноза можно, как правило, рассчитывать только в тех случаях, когда лекарственный препарат используется в тех же дозах, в которых он использовался в крупных рандомизированных исследованиях. В свою очередь, выбор воспроизведенного препарата (дженерика) должен быть обоснован доступными данными о его фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности, аналогичными показаниями к назначению, производством по стандартам GMP, а также данными соответствия по эффективности и безопасности оригинальному препарату, полученными на основании методически грамотно проведенных клинических исследований по изучению терапевтической эквивалентности.

Лекарственные средства для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений

Антигипертензивные препараты при высоком нормальном АД

В исследовании TROPHY изучали возможность предупреждения развития АГ с помощью антигипертензивных препаратов у лиц с высоким нормальным АД (средний возраст 48 лет). 409 человек получали в течение 2 лет кандесартан, 400 человек - плацебо. Через 2 года АГ развилась у 53 человек основной группы и 154 человек контрольной группы (снижение относительного риска развития АГ под влиянием кандесартана на 66,3%, $p<0,001$). Через 2 года прием кандесартана был прекращен, через 4 года различия в частоте развития АГ между группами сохранялись (240 человек в контрольной группе и 208 человек в группе лечения), однако были значительно менее выраженными (снижение относительного риска на 15,6%, $p<0,007$).

Непонятно, возможно ли использовать результаты этих исследований на практике, так как, во-первых, слишком большому числу людей придется рекомендовать прием лекарственных препаратов без явной необходимости, во-вторых, очевидно, что эти препараты будет действовать лишь тогда, когда их принимают; после прекращения лечения их профилактическое действие постепенно исчезает.

Первичная профилактика с помощью антиагрегантов

Если роль антиагрегантов во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений представляется вполне определенной (см. ниже), то их роль в первичной профилактике значительно менее ясна. Это объясняется как тем, что абсолютный риск осложнений у лиц без признаков сердечно-сосудистых заболеваний меньше, чем у лиц с признаками таких заболеваний (и соответственно меньше вероятность получить пользу от назначения антиагриегантов), так и достаточно высоким риском получить побочные действия от длительного применения этих препаратов, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Наиболее четко роль ацетилсалициловой кислоты (АСК) в первичной профилактике определена результатами мета-анализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, опубликованными в 2009 г., вклю-

чившего 6 исследований, в которых участвовало около 95000 лиц с низким сердечно-сосудистым риском. Важно, что этот мета-анализ использовал (в отличие от многих других мета-анализов) индивидуальные данные участвовавших в исследовании пациентов. Дозы АСК колебались от 50 до 500 мг в сутки, длительность применения - от 3,7 до 10 лет. Мета-анализ показал, что применение АСК достоверно уменьшает риск возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий (он составил 0,51% при применении АСК и 0,57% в отсутствие приема АСК, $p<0,0001$. Этот эффект обеспечивался за счет уменьшения риска возникновения нефатального инфаркта миокарда (ИМ), риск инсульта при применении АСК не менялся. Смертность от сердечно-сосудистых причин также не менялась под влиянием назначения аспирина. Применение АСК достоверно увеличивало риск возникновения кровотечений из ЖКТ и внутричерепных кровотечений (0,10% в год при применении АСК, 0,07% в год без применения АСК).

У больных с сахарным диабетом (СД) без признаков сердечно-сосудистых заболеваний целесообразность профилактического применения АСК до конца не ясна. Исследование, проводившееся у 2539 таких больных в Японии в течение 4 лет (JPAD) не выявило значимого влияния АСК на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений [9]. В исследовании POPADAD (1276 больных с СД 1-го или 2-го типа и отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) также не выявлено влияния АСК на вероятность смерти от ИБС или инсульта и вероятность ампутации конечностей.

Учитывая соотношение пользы и риска от назначения АСК, на сегодняшний день нет оснований рекомендовать широкое рутинное назначение АСК лицам без явных признаков сердечно-сосудистых заболеваний в качестве первичной профилактики. С другой стороны, для лиц с высоким сердечно-сосудистым риском применение АСК можно считать оправданным **(класс рекомендаций I, уровень доказательств А)**.

Современные клинические рекомендации советуют, как правило, решать вопрос о целесообразности назначения АСК лицам без признаков ССЗ на основании индивидуального риска, определяя пограничные значения 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в 3-10%. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний считают необходимым назначение АСК всем лицам, у которых 10-летний риск смертельных ССО, оцененный по шкале SCORE, превышает 10% при условии стабилизации АД. Таким образом, практическому врачу при решении вопроса о необходимости профилактического назначения АСК лицам без ССЗ рекомендуется в первую очередь определить риск ССО, воспользовавшись шкалой SCORE. Если этот риск оказывается высоким, то необходимость в регулярном применении АСК очевидна, ее назначают в дозе 75-100 мг в день. Принимая решение о назначении АСК, врач должен обязательно определить риск кровотечений, обращая особое внимание на лиц с язвенной болезнью в анамнезе (о профилактике кровотечений на фоне назначения антиагрегантов см. соответствующий раздел).

Артериальная гипертония

Артериальная гипертония является одним из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, соответственно ее коррекция рассматривается как один из необходимых компонентов стратегии, направленной на улучшение прогноза жизни. Доказано, что у определенной части лиц с АГ АД может быть скорректировано только с помощью мер немедикаментозного воздействия [10], однако доля таких лиц невысока и оценивается примерно в 10%. Большинство больных АГ для адекватного контроля АД нуждается в медикаментозной терапии.

Первые КИ, продемонстрировавшие, что длительная медикаментозная терапия, направленная на снижение АД, способна снизить риск ССО, были выполнены в середине 60-х гг. XX века, в них использовались препараты центрального действия, вазодилататоры и диуретики. Наиболее крупные КИ, доказавшие способность антигипертензивных препаратов (АГП) улучшать прогноз жизни больных с АГ в сравнении с плацебо, были выполнены с использованием диуретиков и БАБ. Суммарные результаты этих исследований отражены в мета-анализе [11], который показал, что диуретики, назначаемые в высоких дозах, достоверно снижают вероятность развития инсульта (относительный риск - ОР = 0,49) и сердечной недостаточности (ОР=0,17), не влияя существенно на вероятность развития ИБС (ОР=0,99). Общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин на фоне терапии высокими дозами диуретиков изменялись недостоверно. Низкие дозы диуретиков достоверно снижали вероятность развития инсульта (ОР=0,66), ИБС (ОР=0,72) и сердечной недостаточности (ОР=0,58), снижая при этом вероятность смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР=0,76) и общую смертность (ОР=0,90). БАБ достоверно снижали риск развития инсульта (ОР=0,71), сердечной недостаточности (ОР=0,58), не влияя при этом существенно на риск развития ИБС (ОР=0,93). Общая и сердечно-сосудистая смертность на фоне терапии БАБ достоверно не менялись.

Появлявшиеся с середины 80-х гг. АГП новых групп (антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, АРА) в КИ по этическим соображениям, как правило, сравнивали не с плацебо, а с более старыми АГП - диуретиками и БАБ. Одним из последних КИ, в котором использовалось плацебо, было исследование [12], продемонстрировавшее способность антагонистов кальция (нитрендипина) снижать вероятность фатального и нефатального инсульта (первичная конечная точка). Практически единственным исключением среди КИ последних лет, использовавших плацебо, является исследование, в которое включали больных пожилого возраста, продемонстрировавшее, что назначение диуретика (с возможным добавлением ингибитора АПФ) достоверно уменьшает вероятность развития инсульта [13].

О реальном вкладе «новых» групп АГП в прогноз жизни больных судят по результатам сравнительных КИ, в которых в качестве контроля использовались «старые» АГП, в подавляющем большинстве этих КИ не было выявлено до-

стоверных различий между разными группами АГП во влиянии на первичную конечную точку. Лишь в исследовании LIFE было продемонстрировано более значимое влияние АРА лозартана на сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость в сравнении с БАБ атенололом [14]. Следует отметить, однако, что в исследование LIFE включались лишь больные с отчетливыми признаками гипертрофии левого желудочка и его результаты ни в коем случае не могут быть перенесены на всех больных с АГ.

В исследовании ASCOT-BPLA, часто приводящемся в доказательство более выраженного влияния антагонистов кальция на вероятность развития ИБС в сравнении с БАБ, не было получено достоверных различий во влиянии на первичную конечную точку между названными группами АГП [15]. Практически единственным исключением является исследование ACCOMPLISH, продемонстрировавшее на более чем 11000 больных более значимое влияние на первичную конечную точку (сердечно-сосудистая смертность + сердечно-сосудистая заболеваемость) комбинированной терапии ингибитором АПФ беназеприлом и антагонистом кальция амлодипином в сравнении с комбинированной терапией беназеприлом и диуретиком гидрохлоротиазидом [16]. Высказывалось мнение, что различия во влиянии на первичную конечную точку в исследовании ACCOMPLISH обусловлены не столько различиями в действии препаратов, сколько неадекватной дозой диуретика, использованной в исследовании, однако по формальным признакам комбинация беназеприла с амлодипином на сегодняшний день должна быть отнесена к обладающим наиболее доказанным действием.

Современные клинические рекомендации несколько по-разному трактуют вопрос выбора АГП. Американские рекомендации (JNC-7) отводят главную роль диуретикам [17]. Рекомендации Европейского общества кардиологов исходят из равенства всех основных групп АГП во влиянии на прогноз жизни больных, рекомендуя делать выбор исключительно из наличия дополнительных заболеваний и состояний (Таблица 4) [18]. Необходимо отметить, однако, что далеко не всегда эти рекомендации основываются на высоком уровне доказательств **(уровень доказательств А)** и часто являются не более чем соглашением экспертов **(уровень доказательств С)**.

Комбинированная терапия артериальной гипертонии

Традиционно практически во всех крупных КИ имелась возможность (и реально использовалась) комбинированной терапии АГП. С конца 60-х гг. в этой области утвердился принцип так называемой ступенчатой терапии, направленной на снижение АД. Основой для этого служил расчет на минимизацию побочных действий лекарственного препарата и возможность потенцирования терапевтического эффекта при совместном назначении нескольких АГП разного механизма действия. Поэтому принцип комбини-

Таблица 4. **Европейские рекомендации по лечению АГ (ESH, ESC, 2007)**

Субклиническое поражение органов	
ГЛЖ	ИАПФ, АК, АРА
Бессимптомный атеросклероз	АК, ИАПФ
Микроальбуминурия	ИАПФ, АРА
Нарушение функции почек	ИАПФ, АРА
Клинические события	
Перенесенный инсульт	любой снижающий АД препарат
Перенесенный инфаркт миокарда	ББ, ИАПФ, АРА
Стенокардия напряжения	ББ, АК
Сердечная недостаточность	диуретики, ББ, ИАПФ, АРА, антагонисты альдостерона
Фибрилляция предсердий преходящая постоянная	 АРА, ИАПФ ББ, недигидропиридиновые АК
Почечная недостаточность	ИАПФ, АРА, петлевые диуретики
Заболевания периферических артерий	АК
Состояния	
Изолированная систолическая гипертензия (пожилые)	диуретики, АК
Метаболический синдром	ИАПФ, АРА, АК
Сахарный диабет	ИАПФ, АРА
Беременность	АК, метилдофа, ББ
Принадлежность к черной расе	диуретики, АК

рованной лекарственной терапии АГ находит в той или иной степени отражение практически во всех современных клинических рекомендациях по лечению АГ, хотя строгих КИ по сравнению монотерапии АГП с комбинированной терапией не проводилось. Существует весьма ограниченный по объему мета-анализ, в который было включено всего 11000 больных, продемонстрировавший, что комбинированное назначение двух АГП разных классов дает значительно больший антигипертензивный эффект в сравнении с увеличением дозы одного АГП [19]. Последние Европейские рекомендации 2007 г. по лечению АГ значительно расширили круг больных, которым сразу же должна назначаться комбинированная терапия АГП [18].

Выделяют более желательные и менее желательные комбинации АГП, однако это деление условно и, как правило, не основано на высоком классе доказательств. Есть определенные основания считать нежелательной комбинацию БАБ и тиазидных диуретиков у больных с выраженными метаболическими факторами риска, так как для обоих групп препаратов в мета-анализе William J Elliott, Peter M Meyer, 2007 была продемонстрирована возможность увеличивать вероятность развития новых случаев сахарного диабета [20]. Как отмечалось выше, наиболее рациональной комбинацией АГП с позиций доказанности действия может рассматриваться сочетание беназеприла и амлодипина, использованное в исследовании ACCOMPLISH [16].

Безопасность длительной терапии АГ

Поскольку терапия АГП проводится очень длительно (нередко пожизненно), вопросы ее длительной безопасности и возможности развития нежелательных явлений в отдаленные сроки представляют большую практическую значимость. Описание специфических побочных действий конкретных АГП, очевидных при их относительно кратковременном применении, выходит за рамки настоящих рекомендаций. Данные о более долгосрочных нежелательных явлениях АГП крайне ограничены из-за отсутствия длительных контролируемых КИ и часто базируются на результатах неконтролируемых исследований. Кроме того, изучение нежелательных явлений лекарственных препаратов, особенно при их длительном применении, как правило не может быть основным объектом клинического исследования (первичной конечной точкой) по этическим соображениям. Практически единственным методом оценки реальных нежелательных явлений, сопряженных с длительной лекарственной терапией, становятся результаты мета-анализов, которые, однако, нередко несут в себе противоречия, в первую очередь, видимо, из-за существенных методических различий включаемых в них исследований.

Следует отметить, что разные КИ сильно различаются между собой в возможности объективной оценки нежелательных явлений и их реальной связью с применением лекарственных препаратов. В ряде исследований конкретные побочные действия являются так называемыми предопределенными конечными точками (prespecified endpoints). Это означает, что в исследовании имеется возможность выявлять и оценивать заранее определенное нежелательное действие лекарственного препарата, соответственно такого рода исследования являются наиболее информативными в отношении оценки реальных побочных действий лекарственных препаратов.

Необходимо также иметь в виду, что далеко не во всех публикациях содержится описание всех нежелательных явлений, выявленных в ходе проведения исследования, что также существенно затрудняет объективную оценку, в том числе при проведении мета-анализов.

Очевидно, что анализируя безопасность длительной терапии любыми лекарственными препаратами в кардиологии, необходимо быть уверенным в том, что они не влияют на развитие других наиболее распространенных заболеваний, к которым в первую очередь надо отнести онкологические заболевания и сахарный диабет. Впервые подозрения на онкогенное действие АГП были высказаны в отношении резерпина, однако они фактически были следствием неправильной трактовки имевшихся клинических исследований. В 1996 г. Pahor et al. сообщили о двукратном увеличении риска возникновения рака у пожилых больных, принимающих короткодействующие антагонисты кальция (в сравнении с принимавшими БАБ) [21]. Более поздние исследования, обобщившие опыт применения всех антагонистов кальция в намного более значительной популяции больных, не выявили их влияния на вероятность развития онкологических заболеваний [22].

Имеются данные ряда небольших исследований, свидетельствующие о некотором увеличении риска рака почек и кишечника на фоне применения диуретиков [23,24]. Анализируя эти данные, следует учитывать также и то, что риск рака увеличивается и у нелеченых лиц с АГ [25].

Определенную настороженность вызывают данные мета-анализа, опубликованного в 2010 г., в который были включены 3 исследования (TRANSCEND, ONTARGET, LIFE), в которых использовались антагонисты рецепторов ангиотензина и в каждом из которых возникновение рака было предопределенной конечной точкой. Этот анализ показал, что применение АРА (средняя длительность приема 4 года) незначительно, но статистически значимо увеличивает абсолютный риск развития рака (на 1,2%) [26].

Значительно более крупный мета-анализ, проанализировавший результаты длительного наблюдения за более чем 300000 больными АГ, получавшими АГП различных групп, не выявил достоверного влияния ни одной из них на риск развития рака [27]. Этот же анализ показал, однако, увеличение риска рака на 10% при совместном использовании ингибиторов АПФ и АРА. Необходимо отметить, что в последний мета-анализ включались все исследования с АГП, а не только те, в которых была возможность контролировать появление рака.

В отношении влияния АГП на риск развития

сахарного диабета наиболее убедительные данные были получены в мета-анализе William J Elliott, Peter M Meyer, 2007, показавшие способность БАБ и особенно диуретиков увеличивать вероятность развития новых случаев сахарного диабета [20].

В мета-анализе Psaty et al. было продемонстрировано увеличение риска осложнений ИБС, в первую очередь инфаркта миокарда, при применении короткодействующих антагонистов кальция. Многочисленные КИ, выполненные впоследствии, использовавшие длительно действующие антагонисты кальция, не показали увеличения риска ИБС на фоне постоянной терапии этими препаратами, более того, в ряде КИ длительно действующие антагонисты кальция показали способность снижать вероятность осложнений ИБС [28].

Гиполипидемические препараты

Статины

Нарушение липидного обмена является одним из самых значимых факторов риска ССЗ, в первую очередь ИБС.

Существует прямая зависимость между уровнем холестерина (ХС) в сыворотке крови и вероятностью появления сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь ишемической болезни сердца (MRFIT, Фремингемское исследование) [29]. Степень повышения уровня холестерина используется в современных алгоритмах оценки сердечно-сосудистого риска. Установлено, что снижение уровня общего ХС в популяции на 10% приводит к снижению смертности от ИБС на 15% и общей смертности на 11%. Борьбой с повышенным уровнем ХС в значительной степени объясняется снижение смертности от ИБС, зарегистрированное в последние десятилетия в США и странах Западной Европы. Вследствие того, что повышение уровня ХС может долгое время не сопровождаться никакими клиническими проявлениями, воздействие на этот фактор риска обычно начинается слишком поздно и уже неспособно предотвратить развитие заболевания.

В настоящее время с позиций доказательной медицины стало абсолютно очевидным, что статины, в отличие от других гиполипидемических препаратов, могут эффективно использоваться как средства первичной профилактики ССЗ. Это заключение основано на результатах ряда крупных исследований по изучению роли статинов в первичной профилактике. В исследовании WOSCOPS назначение правастатина в дозе 40 мг в течение 4,9 лет мужчинам в возрасте 45-64 лет с существенно повышенным уровнем ХС в крови (7,0±0,6 ммоль/л) и невысоким риском развития ИМ (не более 1,5% в год) достоверно снижало риск смерти от ИБС и нефатального ИМ на 35% [30]. При дальнейшем наблюдении этих же пациентов в течение 10 лет различия в смертности от ИБС и частоте нефатального ИМ сохранялись [31].

В исследование AFCAPS/TexCAPS были включены лица обоего пола (средний возраст 58 лет) с небольшим повышением или даже нормальным уровнем ХС, не имеющих признаков атеросклеротических заболеваний [32]. Через 5 лет назначения ловастатина в дозе 20-40 мг в дополнение к строгой гиполипидемической диете наблюдали существенное снижение частоты фатального и нефатального ИМ, внезапной смерти и нестабильной стенокардии (комбинированная первичная конечная точка).

Эффективность аторвастатина в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, изучалась в исследованиях ASCOT-LLA и CARDS. В исследовании ASCOT-LLA назначение аторвастатина в дозе 10 мг (средняя продолжительность лечения 5,5 лет) лицам с АГ, нормальным или незначительно повышенным уровнем ХС крови, а также наличием по крайней мере трех других ФР привело к существенному снижению вероятности смерти от ИБС или нефатального ИМ [33]. В исследование CARDS включали больных с СД 2-го типа и отсутствием признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Назначение аторвастатина в дозе 10 мг (средняя продолжительность лечения 4 года) привело к существенному снижению (на 37%) частоты основных коронарных событий [34].

Роль розувастатина в первичной профилактике была продемонстрирована в исследовании JUPITER, которое показало, что назначение розувастатина в течение 2 лет лицам с нормальным уровнем ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и невысоким риском ССО, но с повышенным уровнем С-реактивного белка, достоверно снижает вероятность комбинированной конечной точки: ИМ, мозгового инсульта, нестабильной стенокардии, реваскуляризации, сердечно-сосудистой смерти [35]. Назначение розувастатина в дозе 40 мг в течение 2 лет пациентам с доклиническим атеросклерозом и небольшим повышением уровня ХС ЛНП (3,1 – 4,1 ммоль/л), а также несколькими факторами риска ИБС и небольшим увеличением толщины комплекса «интима/медиа» сонных артерий способствовало замедлению прогрессирования (по сравнению с плацебо) толщины интима/медиа сонных артерий.

К оценке роли статинов в первичной профилактике обращались в ряде мета-анализов [36], которые в целом благоприятно оценили роль статинов в первичной профилактике, однако не выявили их достоверного влияния на главные показатели – смертность от ИБС и общую смертность. Особый интерес представляют результаты мета-анализа Brugts et al., наиболее полно охватившего накопленные на сегодняшний день данные доказательной медицины о роли статинов в первичной профилактике. В этот более поздний мета-анализ вошли 10 исследований, в которых участвовали в общей сложности 70388 человек, средний период наблюдения составил 4,1 года. Мета-анализ Brugts et al. показал, что назначение статинов существенно снижает риск смерти от любых причин (коэффициент риска 0,88, доверительный интервал 0,81-0,96), риск основных коронарных событий и риск основных цереброваскулярных событий [37], т.е. имеются все основания утверждать, что первичная профилактика с использованием статинов позволяет снизить общую смертность лиц с высоким риском

ССО. Результаты мета-анализа еще раз подтвердили, что степень снижения уровня ХС ЛНП должна являться главной мишенью терапии, при этом нет оснований утверждать, что какой-либо из статинов обладает определенными преимуществами перед другими препаратами этого класса: в исследованиях, включенных в мета-анализ, использовались практически все существующие на сегодняшний день препараты этой группы (за исключением флювастатина). Длительное применение статинов по данным всех упомянутых выше исследований относительно безопасно, поскольку не были выявлены серьезные побочные действия статинов, препятствующие их массовому применению, не обнаружена связь с повышением вероятности онкологических заболеваний.

Таким образом, данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что, назначая статины практически здоровым людям, но имеющим высокий риск ССО, можно существенно повлиять на судьбу этих людей в дальнейшем. Безусловно, статины должны быть лишь частью терапии больных высокого риска (как медикаментозной, так и немедикаментозной), при этом назначение других лекарственных препаратов может иметь не меньшее значение. При повышении уровня ХС у внешне здоровых людей целесообразность лекарственной терапии определяется исключительно суммарным (общим) риском ССО, оцененным по шкале SCORE.

Возможность первичной профилактики ССЗ с помощью статинов с позиций доказательной медицины очевидна, однако вопрос о практическом использовании результатов этих исследований остается пока открытым, так как для этого огромному количеству людей без каких-либо клинических признаков заболевания придется длительно принимать лекарственные препараты.

Фибраты

За прошедшие 40 лет в 8 клинических исследованиях с фибратами участвовало 18500 человек. Наиболее известные из них: HHS, VA-HIT, BIP, DAIS и FIELD [38-42].

Весьма поучительными оказались результаты исследования WHO (в нем участвовало более 15000 человек), в котором было показано, что назначение клофибрата существенно снижало уровень ХС в крови, приводило к уменьшению вероятности развития ИМ, однако достоверно повышало общую смертность, по-видимому, из-за побочных действий препарата.

В исследовании Helsinki Heart Study (HHS) с гемфиброзилом в первичной профилактике у мужчин было получено достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности на 26%, случаев фатальных коронарных событий на 34%. В исследовании VA-HIT было впервые показано, что у лиц с исходно сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) лечение гемфиброзилом приводило к достоверному снижению относительного сердечно-сосудистого риска на 22%. В этом исследовании гемфиброзил практически не влиял на уровень общего ХС и ХС ЛНП. В исследовании DAIS с фенофибратом (200 мг/сут, 4 года) было показано замедление прогрессирования коронарного атеросклероза (по данным повторной коронарографии) у пациентов с компенсированным СД 2 типа. Таким образом, несмотря на достаточную очевидность фактов, свидетельствующих о возможностях снижения уровня ХС в крови как средства первичной профилактики ССО, практическое использование этих методов представлялось весьма проблематичным.

В самом крупном исследовании с фибратами по первичной профилактике FIELD (9795 больных с СД 2 типа) был использован фенофибрат 200 мг в течение 5 лет. Фенофибрат достоверно не влиял на вероятность первичной конечной точки (смертность от ИБС или возникновение нефатального ИМ), возможно, из-за того, что в контрольной группе большая часть больных (в сравнении с группой лечения фенофибратом), получала статины. Около 80% участников этого исследования имели признаки метаболического синдрома, в соответствии с критериями NCEP ATP III. Монотерапия фенофибратом сопровождалась достоверным снижением кардиоваскулярного риска на 27% (p=0,005) у пациентов с выраженной дислипидемией и на 19% в общей популяции, с учетом коррекции на прием статинов; снижением количества нефатальных ИМ и операций реваскуляризации на 21%. Наиболее важными для повседневной клинической практики являются результаты по улучшению микроциркуляции у больных с СД 2 типа на фоне длительного лечения фенофибратом, что привело к достоверному снижению количества ампутаций на 47%, лазерного лечения диабетической ретинопатии на 30%, микроальбуминурии — на 15%. Наиболее существенное влияние лечение фенофибратом оказало на диабетическую ретинопатию у больных с СД 2 типа: достоверное снижение случаев пролиферативной ретинопатии на 30% и макулопатии сетчатки — на 31%. Фенофибрат существенно снижал частоту прогрессирования существующей ретинопатии и необходимости первой лазерной терапии на 79%, а так же снижал частоту возникновения новых случаев ретинопатии. Таким образом, исследование FIELD впервые показало, что фенофибрат снижает риск не только макрососудистых, но и микрососудистых осложнений у больных с СД 2 типа, тогда как симвастатин способствовал предупреждению, главным образом, макрососудистых осложнений.

Клофибрат и безафибрат применяются у очень ограниченного числа пациентов и не нашли широкого применения в повседневной практике, ципрофибрат показал хорошую гиполипидемическую эффективность, но мало изучен в клинических исследованиях.

Ингибиторы обратного всасывания холестерина

В исследование ENHANCE по первичной профилактике было включено 720 больных с семейной гиперхолестеринемией, которые после рандомизации получали лечение эзетимибом 10 мг/симвастатином 80 мг или монотерапию симвастатином 80 мг с плацебо в течение 24 месяцев. К концу исследования достоверной разницы по показателю толщина интима/медиа (ТИМ)

между исследуемыми группами получено не было [43]. Переносимость монотерапии симвастатином и комбинированной терапии эзетимиб/симвастатин была хорошей. Однако, исследование ENHANCE было спланировано и проведено на небольшом количестве пациентов с семейной гиперхолестеринемией (особая популяция) и было ориентировано на «суррогатную» (промежуточную) конечную точку — ТИМ. Основные свойства гиполипидемических препаратов представлены в Таблице 5.

Препараты для борьбы с курением

Табакокурение – доказанный ФР многих заболеваний - широко распространено в российской популяции. В России курение является самой распространенной вредной привычкой, приводящей к преждевременной смерти населения: от нее умирают 30% мужчин и 4% женщин. От болезней, связанных с курением, в мире ежегодно умирают около 5 млн. человек, а в России — до 300 тыс. в год или около 700 россиян ежедневно [44-46].

Главенствующая роль среди патологических факторов табакокурения принадлежит никотину. Никотин, с точки зрения вызываемой зависимости, — один из сильнейших наркотиков, сопоставимый по силе с героином и кокаином. Только 5% курящих могут самостоятельно бросить курить, остальным требуется медицинская помощь.

Наибольшая доказательная база в настоящее время накоплена для ряда лекарственных препаратов, использующихся для медикаментозной терапии никотинозависимости. К таким лекарственным средствам относятся никотинзаместительная терапия (жевательная резинка, назальный спрей, ингалятор, леденцы, пластырь «Никоретте»); цитизин («Табекс»), варениклин («Чампикс») и бупропион (антидепрессант «Зибан», воздействующий на адренергические и дофаминергические пути проведения). В России бупропион не зарегистрирован.

Никотинзаместительная терапия (НЗТ)

Положение о том, что в развитии никотинизма главенствующая роль принадлежит никотину, является основой для НЗТ.

Существует несколько лекарственных форм препаратов, содержащих никотин и применяемых в качестве НЗТ: жевательная резинка «Никоретте», содержащая 2 или 4 мг никотина; сублингвальные таблетки «Никоретте» в дозе 2 мг, раствор для ингаляций «Никоретте», содержащий 10 мг никотина в одной дозе; лейкопластырь «Никоретте» (трансдермальная терапевтическая система, обеспечивающая постепенное высвобождение никотина в кровь) с дозировками 5 мг/16 часов, 10 мг/16 часов и 25 мг/16 часов. По данным исследования, проведенного Tonnesen P и соавт., применение НЗТ-ингалятора в течение года повышает частоту успешных отказов от курения в 2-3 раза по сравнению с плацебо.

Доза препарата подбирается индивидуально и зависит от целого ряда факторов (возраста, антропометрических данных, тяжести никотиновой зависимости, выраженности симптомов никотиновой абстиненции). Лечение состоит из двух этапов: на первом этапе проводится постоянная (базовая) терапия НЗТ препаратами в течение

Таблица 5. **Основные классы гиполипидемических препаратов**

Препараты	Действие на липиды	Побочные эффекты	Противо-показания	Влияние на прогноз
Статины	ЛНП ↓ 18-55% ЛВП ↑ 5-15% ТГ ↓ 7-30%	Миопатия, повышение трансаминаз	Острые или хр.заболевания печени	Уменьшение общей смертности, ИБС, инсульта
Секвестранты желчных к-т	ЛНП ↓ 15-30% ЛВП ↑ 3-5% ТГ не изм.	Диспепсия, снижение абсорбции других препаратов	ТГ > 400 мг/дл	Уменьшение смертности от ИБС
Никотиновая кислота	ЛНП ↓ 5-25% ЛВП ↑ 15-35% ТГ ↓ 20-50%	Чувство жара, гипергликемия, гиперурикемия, диспепсия,	Хронические заболевания печени, подагра, язвенная болезнь	Уменьшение коронарных событий
Фибраты	ЛНП ↓ 5-20% ЛВП ↑ 10-20% ТГ ↓ 20-50%	Диспепсия, камни в желчном пузыре, миопатия	Нарушение функции печении и почек	Уменьшение коронарных событий
Блокаторы обратного всасывания ХС	ЛНП ↓ 15% ЛВП и ТГ не изменяются	Диспепсия	Нарушение функции печении	Пока не известно
CETP-ингибиторы*	ЛНП ↓ 15% ЛВП ↑ 50-60%	Повышение АД	?	Увеличение общей смертности*

Примечание: - CETP ингибиторы – ингибиторы белка (протеина), переносящего эфиры ХС
* - исследование ILLUMINATE (торсетрапиб) (Barter, Caulfield et al. 2007)

1-2 недель отказа от курения. Цель терапии на первом этапе – создать постоянную концентрацию никотина в крови, препятствующую развитию синдрома отмены. Как правило, на данном этапе наиболее удобна форма лейкопластыря, обеспечивающая постоянное продолжительное высвобождение никотина в кровь, т.к. при выраженной никотиновой зависимости может потребоваться ежечасное (а в ряде случаев и более частое) применение препаратов. Затем проводится постепенное снижение дозы никотина до полной отмены базовой НЗТ (продолжительность этого этапа индивидуальна). На данном этапе возможно использование любых лекарственных форм никотинсодержащих лекарственных препаратов. Общая продолжительность лечения составляет 3-6 месяцев, снижение дозы препарата до полной его отмены проводят в течение 2-3 месяцев. После отмены базовой терапии рекомендован ситуационный прием НЗТ препаратов при появлении симптомов никотиновой абстиненции или при возникновении ситуаций, вызывающих у пациента желание курить.

Цитизин. Для лечения никотиновой зависимости в России зарегистрирован препарат растительного происхождения цитизин («Табекс», Sopharma, Болгария), содержащий алкалоиды ракитника (Cytisus laburnum, лат.). Цитизин оказывает синергичное никотину действие на н-ацетилхолиновые (н-АЦХ) рецепторы, в результате которого при сочетании приема препарата с курением усиливаются все побочные эффекты никотина, что способствует отказу от курения [47].

Варениклин. Вареникли**н** («Чампикс», Pfizer, США) – на сегодняшний день самый новый и самый эффективный препарат для предупреждения никотиновой абстиненции, хотя в его основе так же, как и в «Табексе», лежит алкалоид цитизин. Механизм действия вареникли**на** связан с воздействием на н-АЦХ рецепторы. Вареникли**н** имеет большое сродство к никотиновым рецепторам, поэтому при конкурентном воздействии предупреждает связывание с рецепторами никотина. В то же время, вареникли**н** вызывает меньшее возбуждение н-АЦХ рецепторов и на 40-60 % меньший выброс дофамина, достаточные, тем не менее, для профилактики симптомов отмены и не вызывающие развитие зависимости от препарата [48,49].

Вареникли**н** выпускается в таблетках для перорального приема. Рекомендуемая схема приема препарата следующая: в первые 3 дня вареникли**н** принимается в дозе 0,5 мг 1 раз в день, в последующие 4 дня доза увеличивается до 1 мг в сутки (по 0,5 мг 2 раза в день), со второй недели лечения препарат принимают по 1 мг 2 раза в день. Обычно период лечения составляет 12 недель. При возникновении побочных эффектов доза препарата может быть уменьшена до 1 мг в сутки при сохраняющемся двукратном приеме. При неудачных результатах лечения и возвращении к табакокурению рекомендуется провести повторный 12-недельный курс терапии вареникли**ном** по предложенной схеме. Наиболее частым побочным эффектом вареникли**на** является тошнота, чаще слабой или умеренной выраженности, не требующей отмены лечения. Для снижения вероятности возникновения и уменьшения выраженности тошноты препарат рекомендуется принимать после еды, запивая стаканом воды [48,49].

Вареникли**н** быстро всасывается, достигая максимальной концентрации через 3-4 часа после приема, легко проникает в ткани, в том числе в центральную нервную систему. Препарат практически не связывается с белками плазмы, выводится преимущественно почками, период полувыведения составляет 24 часа. Вареникли**н** не рекомендуется при индивидуальной непереносимости, беременности, кормлении грудью. Препарат не следует комбинировать с препаратами НЗТ вследствие кумуляции и усиления побочных эффектов терапии [48,50].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективности вареникли**на** у пациентов с ССЗ была подтверждена высокая эффективность вареникли**на** в качестве препарата для отказа от курения и безопасность, сравнимая с плацебо [51]. В исследовании S.Tonstand и соавт. сравнивался отсроченный эффект вареникли**на** после периода 12-недельного лечения. Половина пролеченных пациентов была рандомизирована в группу плацебо, а другая половина принимала вареникли**н** в дозе 2 мг в сутки. Результаты исследования продемонстрировали, что вареникли**н** по сравнению с плацебо существенно снижает симптомы отмены, тяги к возобновлению курения, помогает воздерживаться от курения в течение следующего года (52 недель): эффективность отказа от курения составили 64,1% в группе вареникли**на** [51,52]. В многоцентровом рандомизированном открытом сравнительном исследовании изучалась эффективность вареникли**на** (в дозе 1 мг, принимаемом дважды в день на протяжении 12 недель) с никотинсодержащим пластырем (используемом в снижающейся дозе от 21 мг в сутки до 7 мг в сутки в течение 10 недель). Результаты исследования выявили большую эффективность вареникли**на** в снижении тяги к курению ($p<0,001$), синдрома отмены ($p<0,001$) и более успешному отказу от курения по сравнению с НЗТ ($p=0,056$) [53].

До появления вареникли**на** самым эффективным препаратом для лечения никотиновой зависимости считался бупропион МВ – препарат, не зарегистрированный в России, обладающий антидепрессантным эффектом. В рандомизированных сравнительных исследованиях D.Gonzales и соавт. и D.Jorenby и соавт. изучалась эффективность вареникли**на**, бупропиона и плацебо при отказе от курения. И через 12, и через 24 и после 52 недель наблюдения вареникли**н** превосходил по эффективности препараты сравнения [54,55]. По результатам метаанализа исследований по применению бупропиона МВ и вареникли**на** для отказа от курения была подтверждена более высокая эффективность препарата «Чампикса»: частота отказа от курения была в 2 раза большей на фоне применения вареникли**на**, чем при приеме бупропиона МВ [56].

Препараты для борьбы с ожирением

Висцеральное ожирение тесно ассоциируется с метаболическим и сердечно-сосудистым риском, увеличение массы тела сопровождается повышением общей и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а снижение массы тела у пациентов с ожирением приводит к устранению или положительному влиянию на сердечно-сосудистые ФР. Основа любого подхода к лечению ожирения – модификация образа жизни, повышение физической активности и изменение диеты с целью достижения баланса между потреблением и расходованием энергии. При ожирении все мероприятия, направленные на снижение веса, в том числе и лекарственные препараты, назначаются на длительный период при условии их хорошей переносимости и эффективности.

Основными целями при лечении ожирения являются снижение веса, поддержание достигнутого снижения веса в течение длительного времени, снижение заболеваемости, связанной с ожирением, и улучшение качества жизни. Считается, что на первых этапах вполне реально снизить вес на 5-10% от исходного, чтобы оценить положительное влияние потери веса на заболевания, связанные с ожирением. Снижение веса на 1 кг приводит к снижению систолического АД на 1,1 мм рт. ст. (95% ДИ 0,7-1,4) и диастолического АД на 0,9 мм рт. ст. (95% ДИ 0,6-1,3) **(класс рекомендаций I, уровень доказательств B)** [57]. Снижение веса на 5 кг снижает уровень глюкозы у пациентов с СД на 1 ммоль/л или на 18 мг%, что соответствует эффекту некоторых гипогликемических препаратов [58], при этом улучшение контроля над углеводным обменом не зависит от способа, каким оно было достигнуто. Снижение веса в соответствии с существующими рекомендациями является одним из основных методов борьбы с ФР, ассоциированными с метаболическим синдромом.

Вклад лекарственных средств в лечение ожирения достаточно скромен. В соответствии с современными руководствами лекарственные препараты могут добавляться в схему ведения пациента с ожирением только при неэффективности мероприятий по изменению образа жизни при ИМТ>27-29,9 кг/м^2 и наличии факторов риска, связанных с ожирением (АГ, дислипидемией, СД 2 типа) или при ИМТ>30 кг/м^2 [58,59]. Для оценки эффекта препаратов, снижающих вес, необходимо 3-6 мес. Если за это время вес не снижается на 5% или не отмечается положительный эффект в отношении заболеваний, связанных с ожирением, то лекарственная терапия должна быть отменена [58].

В настоящее время в арсенале российского врача находятся только два лекарственных препарата с различным механизмом действия, эффективность которых подтверждена в целом ряде клинических исследований. Это сибутрамин (оригинальный препарат Меридиа и его дженерики) и орлистат (Ксеникал). Препарат римонабант (Акомплиа) в 2008 г. был снят с производства в Европе из-за рисков, связанных с его применением (в США данный препарат не регистрировался). Сибутрамин вызывает чувство насыщения после приема пищи за счет ингибирования обратного захвата норадреналина и серотонина. Орлистат – препарат, оказывающий действие на уровне желудочно-кишечного тракта, ингибирует кишечные липазы и всасывание жира примерно на 30%. Мета-анализ исследований, которые были проведены для подтверждения эффективности и безопасности сибутрамина и орлистата, показал, что оба препарата в течение 12 месяцев наблюдения продемонстрировали умеренный эффект в отношении снижения веса: в сравнении с плацебо орлистат приводил к дополнительной потере веса в среднем на 2,7 кг или на 2,9%, в то время как сибутрамин – на 4,3 кг или на 4,6% **(класс рекомендаций I, уровень доказательств B)**. Количество пациентов, у которых потеря веса составила 10% и более на фоне приема орлистата составила в среднем 12%, на фоне сибутрамина – 15%, оба препарата были сопоставимы по способности удержания полученного эффекта по снижению веса. Результаты проспективного рандмизированного плацебо-контролируемого исследования XENDOS, которое продолжалось 4 года и в котором приняли участие 3304 пациентов с ожирением, подтвердили эффективность и безопасность длительной терапии орлистатом у больных ожирением: к концу четвертого года терапии риск развития СД 2 типа сократился на 37% в сравнении с плацебо [60].

Наиболее частыми побочными эффектами орлистата являются дискомфорт и боли в области живота, диарея, с приемом сибутрамина связаны повышение АД и ЧСС, нарушение сна, головная боль, сухость во рту.

Хотя назначение препаратов для снижения веса ассоциировано с влиянием на сердечно-сосудистые ФР, до конце не ясно, могут ли эти препараты повлиять на прогноз и предупредить развитие ССО. В настоящее время большинство проведенных исследований имеют ряд методических ограничений, в основном за счет большого количества выбывших пациентов, недостаточного срока наблюдения для оценки влияния на заболеваемость и смертность, а также недостаточной информации о безопасности длительного приема. Назначать данные препараты на очень длительный срок пациентам с избыточным весом следует только при наличии убедительных данных об эффективности и безопасности такого вмешательства. Так, после появления результатов исследования SCOUT, которое проводилось с целью оценки безопасности долгосрочного лечения сибутрамином (включено 10744 пациентов с ожирением либо избыточной массой тела в возрасте 55 лет и старше), его применение с 2010 г. было приостановлено на территории США и стран Европейского Союза [61,62]. Такое решение было принято на основании данных об увеличении на 16% риска нефатального ИМ и нефатального инсульта при приеме сибутрамина пациентами с ССЗ (риск сердечно-сосудистой смерти или смертности от всех причин не увеличился). В России сибутрамин остается одобренным средством терапии ожирения при условии строгого соблюдения всех показаний и противопоказаний к его назначению, а также адекватного контроля безопасности в соответствии с инструкцией по применению.

Целенаправленное уменьшение веса предполагает снижение сердечно-сосудистых ФР у пациентов

с избыточной массой тела и ожирением, однако исчерпывающей информации по оценке воздействия лекарственных препаратов для лечения ожирения на жесткие конечные точки недостаточно.

Предупреждение сахарного диабета

Исследования по предупреждению СД 1 типа, в которых оценивали эффекты никотинамида (ENDIT) и малых доз инсулина (DPT-1), не дали ожидаемых результатов. В настоящее время первичная профилактика СД 1 типа находится на стадии разработки.

Предотвращение или отсрочивание развития СД 2 типа (СД2) строится на проведении превентивных мероприятий у лиц из группы высокого риска или у субъектов с предиабетом (лица с НТГ и/или НГН). В ее основе лежит контроль модифицируемых факторов риска СД2 – ожирения, избыточного питания и сидячего образа жизни.

Возможности профилактики СД2 оценивались в рандомизированных КИ (РКИ) у лиц с НТГ. При изучении эффектов немедикаментозного и медикаментозного вмешательства оказалось, что лучшие результаты при максимальной безопасности дает активное изменение образа жизни. В исследовании Da Qing диета и/или физические упражнения показали снижение риска перехода НТГ в СД2, максимальное в группе повышенной физической активности (снижение относительного риска на 46% за 6 лет). В финском исследовании DPS ограничение жиров в питании, увеличение употребления продуктов, содержащих клетчатку и ежедневная 30-минутная физическая нагрузка, которые привели к уменьшению массы тела более, чем на 5%, имели превентивный эффект (снижение относительного риска СД2 на 58% за 3 года) [63]. Исследования Malmo Study, IDPP, DPP показали снижение риска СД на 28-63% при успешной реализации программы изменения образа жизни, выделив в качестве предиктора успеха факт потери в весе [64-66]. Особенно хороший эффект получили у лиц старше 60 лет (DPP).

Согласованного алгоритма применения лекарственных средств для профилактики СД2 нет, но существуют данные о том, что некоторые препараты, назначаемые на стадии НТГ, замедляют развитие СД2. В исследованиях DPP и IDPP изучали превентивный эффект метформина у лиц с предиабетом. Получили хороший результат (снижение относительного риска на 26-31%), но после отмены препарата было зарегистрировано увеличение числа случаев СД. Метформин лучше показал себя у лиц моложе 60 лет с ожирением, тем не менее, в итоге не был рекомендован для профилактики СД2.

В исследовании STOP-NIDDM оценивали ингибитор интестинальных альфа-глюкозидаз акарбозу у лиц с НТГ. Частота случаев СД2 у пациентов, принимавших препарат была достоверно ниже, чем в группе плацебо (снижение относительного риска на 25% за 3 года), но быстро возросла после прекращения лечения [67]. Одновременно с уменьшением случаев СД2 отметили уменьшение основных кардиоваскулярных событий и новых случаев АГ. Однако треть пациентов в ходе исследования отказалась принимать акарбозу из-за желудочно-кишечных расстройств, обусловленных механизмом действия лекарства. Заявленные гастроинтестинальные эффекты существенно ограничили применение акарбозы для профилактики СД2.

Низкодозовая комбинация розиглитазона и метформина в исследовании CANOE (207 пациентов, 6 лет наблюдения) также показала превентивный эффект: снижение относительного риска СД2 на 66%, абсолютного на 26%. В этом исследовании у 80% пациентов в группе лечения толерантность к глюкозе нормализовалась при небольшом количестве нежелательных явлений, связанных с приемом данных препаратов [71].

Троглитазон и розиглитазон для первичной профилактики СД2 изучали в исследованиях DPP, TRIPOD и DREAM [66,68,69]. Был получен обнадеживающий результат – значительное снижение относительного риска СД2 (на 55-75% за 2,5-3 года), расцененный как возможность предупредить диабет, а не просто отсрочить его развитие. Однако троглитазон был отозван с рынка вследствие гепатотоксичности, а применение розиглитазона ассоциировалось с более частым развитием сердечной недостаточности. Препарат не был рекомендован для рутинной практики предупреждения СД2.

Эффект орлистата по профилактике СД2 у пациентов с ожирением оценивали в исследовании XENDOS. Ингибитор желудочно-кишечных липаз (орлистат) на фоне эффективной диеты и физической активности показал снижение относительного риска СД2 на 37% за 4 года наблюдения. Низкий уровень комплаентности (52% в группе орлистата), обусловленный гастро-интестинальными побочными эффектами, не позволил сделать вывод о целесообразности применения этого препарата для профилактики СД2 [60].

В недавно завершившемся исследовании NAVIGATOR (9306 пациентов с НТГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска, медиана периода наблюдения – 5 лет) изучали превентивный потенциал прандиального регулятора нателинида (старликс) и АРА валсартана (Диован). Нателинид не повлиял на частоту новых случаев СД2 и сердечно-сосудистых исходов. В противоположность этому, валсартан показал снижение относительного риска СД2 на 14% и абсолютного на 3,8% при этом не было профилактического сердечно-сосудистого эффекта [70].

В современных рекомендациях по первичной профилактике СД2 пациентам с НТГ **(уровень доказательств А)**, НГН **(уровень доказательств С)** или Нв А1с 5,7-6,4% **(уровень доказательств С)** предлагается превентивное вмешательство в виде постоянной программы снижения веса на 5-10% и повышение ежедневной физической активности не менее 150 мин/нед. В дополнение к изменению образа жизни у лиц с очень высоким риском СД2 (сочетание НТГ и НГН плюс другие факторы риска, такие как Нв А1с>6%, АГ, низкий ХС ЛВП, повышенные триглицериды и семейных анамнез по СД2) может обсуждаться назначение метформина, если они моложе 60 лет, имеют ожирение и глюкозу плазмы натощак более 6,1 ммоль/л. В РФ для профилактики СД2 у лиц с НТГ утвержден один препарат – акарбоза (Глюкобай).

Лекарственные средства для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений

Как отмечалось выше, под вторичной профилактикой понимают снижение риска дальнейшего прогрессирования болезни, т.е. уменьшение вероятности ее осложнений. Виды этих препаратов и режимы их назначения в значительной степени зависят от того, какое заболевание уже развилось у больного.

Осложненная артериальная гипертония

Наличие тех или иных осложнений АГ существенно ухудшает ее прогноз. Поэтому при постановке диагноза АГ следует обязательно оценивать наличие поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний и указывать степень риска (см. выше). Влияние разных антигипертензивных препаратов во влиянии на прогноз неодинаково при разных видах осложнений АГ. Поэтому наличие тех или иных осложнений (поражения органов-мишеней или ассоциированных клинических состояний) накладывает существенный отпечаток на выбор препарата для лечения АГ.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Длительное время ведутся споры, какие из современных антигипертензивных препаратов в большей степени способны замедлить прогрессирование ГЛЖ и вызвать ее обратное развитие. Результаты ряда мета-анализов позволили прийти к выводу, что наилучшим действием в этих случаях обладают ингибиторы АПФ, АРА и дигидропиридиновые АК.

ИБС и стенокардия напряжения. Для лечения АГ в первую очередь используют БАБ, предпочтение отдают кардиоселективным препаратам, их следует назначать в дозе, обеспечивающей отчетливую блокаду бета-адренорецепторов (оптимальная частота сердечных сокращений – 55-60 в мин). При наличии противопоказаний к БАБ или их плохой переносимости назначают недигидропиридиновые АК – верапамил или дилтиазем. При недостаточном эффекте БАБ их в первую очередь следует комбинировать с дигидропиридиновыми АК второго поколения.

Перенесенный инфаркт миокарда. Для лечения АГ у таких больных в первую очередь используют БАБ и ингибиторы АПФ, в случае плохой переносимости последних - АРА.

Хроническая сердечная недостаточность. Наиболее предпочтительными антигипертензивными препаратами в этом случае являются диуретики, БАБ, ингибиторы АПФ или АРА, а также антагонисты альдостерона.

Пароксизмальная форма мерцания предсердий. АГ является самым главным фактором риска появления мерцательной аритмии. Увеличение левого предсердия и увеличение массы левого желудочка являются независимыми предикторами новых эпизодов мерцания предсердий. Считается, что использование АРА в качестве антигипертензивных препаратов, добавляемых к терапии амиодароном, является предпочтительным.

Постоянная форма мерцания предсердий. БАБ или недигидропиридиновые АК (верапамил или дилтиазем) одновременно обеспечивают контроль АД при АГ и контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Сахарный диабет. Лечение АГ у лиц с СД должно быть более активным (целевые цифры АД должны быть меньше, чем 130/80 мм рт.ст.). В крупных рандомизированных исследованиях для лечения АГ у больных с СД2 использовались диуретики (обычно в комбинации с БАБ), АК и ингибиторы АПФ, все эти исследования показали положительное влияние этих препаратов на прогноз жизни больных. В связи с этим считается, что главный эффект оказывает снижение АД как таковое, а не действие конкретного лекарственного препарата. Тем не менее, считается, что тиазидные диуретики и БАБ не должны быть препаратами первого выбора, так как они ухудшают чувствительность к инсулину и приводят к увеличению потребности в сахароснижающих препаратах. В качестве препаратов первого выбора у больных СД расматриваются ингибиторы АПФ или АРА.

Следует учитывать, что достижение целевых цифр АД у больных СД является трудной задачей: для этого требуется, как правило, использование двух, трех или даже четырех лекарственных препаратов.

Метаболический синдром. Крупных контролируемых исследований, посвященных выбору антигипертензивного препарата при метаболическом синдроме, не проводилось. Считается, что препаратами первого выбора должны служить ингибиторы АПФ, АРА или АК. Следует избегать назначения БАБ, если нет специальных показаний к их назначению, поскольку эти препараты хуже предупреждают развитие СД, чем другие антигипертензивные препараты. Кроме того, БАБ могут способствовать увеличению массы тела и нарушать чувствительность к инсулину. Данные эффекты, однако, менее выражены или даже отсутствуют у БАБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами – у карведилола и небиволола [18]. Определенные предпосылки для такого заключения дают результаты исследования GEMINI [72]. Применение карведилола в отличие от метопролола у больных с СД и АГ, принимающих ингибиторы АПФ или АРА, не привело к ухудшению контроля уровня глюкозы в крови и даже сопровождалось улучшением отдельных показателей метаболического синдрома. Результаты Российских исследований АККОРД и КАМЕЛИЯ в целом подтверждают положение о метаболической нейтральности БАБ с вазодилатирующим действием у пациентов с АГ I-II ст., имеющих метаболические факторы риска. Назначение в течение 24 недель в составе комбинированной антигипертензивной терапии карведилола не приводило к ухудшению ни показателей липидного спектра, ни углеводного обмена у данной категории пациентов [73,74].

Нарушение функции почек. До внедрения в клиническую практику современных антигипертензивных препаратов нарушение функции почек

было одним из самых частых осложнений АГ, в настоящее время это осложнение встречается значительно реже. Наличие нарушенной функции почек (в первую очередь протеинурии) диктует необходимость снижения АД, по крайней мере, до уровня 120/80 мм рт.ст. В ряде исследований было показано, что назначение АРА у больных с недиабетической этиологией нарушенной функции почек способно отсрочить развитие терминальной почечной недостаточности. Однако для достижения целевых цифр АД у таких больных требуется использование нескольких (иногда 3-4) антигипертензивных препаратов. В состав таких комбинаций у больных АГ и нарушенной функцией почек обязательно должны входить либо ингибиторы АПФ, либо АРА. Считается перспективным совместное назначение этих двух групп препаратов, однако для окончательного суждения о целесообразности широкого применения такой комбинации необходимы дальнейшие исследования.

Цереброваскулярные заболевания. В ряде контролируемых исследований доказано, что назначение антигипертензивных препаратов больным, перенесшим мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), существенно снижает вероятность повторного мозгового инсульта и других ССО. Такое действие было продемонстрировано для тиазидоподобного диуретика индапамида (исследование PATS) и комбинации ингибитора АПФ периндоприла с индапамидом (исследование PROGRESS) [75, 76]. В исследовании HOPE в подгруппе больных, перенесших мозговой инсульт, назначение ингибитора АПФ рамиприла снижало вероятность повторного инсульта.

Использование АРА для вторичной профилактики мозгового инсульта дало неоднозначные результаты. В исследовании MOSES назначение эпросартана больным АГ и цереброваскулярными событиями в анамнезе (мозговым инсультом или ТИА) приводило к снижению вероятности всех сердечно-сосудистых событий (в сравнении с АК нитрендипином), но не влияло на вероятность повторного инсульта [77]. В исследовании SCOPE дополнительный анализ показал, что применение кандесартана у больных, перенесших мозговой инсульт, достоверно снижает вероятность повторного мозгового инсульта (по сравнению с плацебо) [78].

Заболевания периферических артерий. Доказанная способность современных дигидропиридиновых АК тормозить рост атеросклеротических бляшек делает эти препараты основными для лечения АГ у больных с признаками атеросклероза периферических артерий (перемежающейся хромотой, атеросклерозом сонных артерий) (Таблица 4).

Стабильная стенокардия напряжения

Больные с хронически протекающей ИБС, не имеющей осложнений в виде перенесенного ИМ, составляют значительную долю от всех больных ИБС. Основным (и практически единственным) проявлением ИБС у них является стабильная стенокардия напряжения. Задачей практического врача в этом случае является оценка прогноза заболевания, он в значительной степени зависит от наличия и выраженности факторов риска, а также от наличия сопутствующих заболеваний и состояний [79]. О тяжести изменений в коронарных артериях и в определенной степени о прогнозе заболевания позволяет судить выраженность стенокардии, которая оценивается ее классом [79].

Антиангинальные препараты

Длительное время считалось, что препараты, способные купировать или предупреждать приступы стенокардии (так называемые антиангинальные, или антиишемические препараты), способны и улучшать прогноз жизни таких больных, однако доказательств этого до сих пор нет. В немногочисленных РКИ, в которых ставилась задача оценить влияние антиангинальных препаратов на прогноз ИБС, отчетливого результата получено не было. Наиболее крупным из таких РКИ является исследование ACTION, не продемонстрировавшее влияния добавления нифедипина пролонгированного действия (нифедипин-ГИТС) у 7665 больных стабильно протекающей ИБС (средний срок наблюдения 4,9 лет) на вероятность достижения первичной конечной точки - смерти, ИМ, рефрактерной к лечению стенокардии, инсульта, сердечной недостаточности. Лишь при оценке вторичных конечных точек было выявлено положительное влияние нифедипина на потребность в проведении операции аорто-коронарного шунтирования [80].

В исследовании IONA [81], в которое были включены 5126 больных со стабильно протекающей ИБС (часть ранее перенесла ИМ), к стандартной терапии добавляли либо активатор калиевых каналов никорандил, либо плацебо. Средний срок наблюдения составил 1,6 лет. Было показано, что вероятность первичной конечной точки (смерть от ИБС, нефатальный ИМ или незапланированная госпитализация по поводу стенокардии) достоверно снижалась в группе никорандила (13,1% в группе никорандила и 15,5% в группе плацебо, коэффициент риска 0,83, p=0,014). Однако этот результат был в основном связан со снижением частоты госпитализаций по поводу стенокардии, в то время как снижение риска нефатального ИМ или смерти от ИБС в течение 1,6 лет оказалось недостоверным. Тем не менее, исследование IONA на сегодняшний день является единственным, в котором удалось доказать, что антиангиналный препарат способен положительно повлиять на течение ИБС.

Современные КР не включают в список препаратов, влияющих на прогноз стабильно протекающей ИБС, ни один из существующих антиангинальных препаратов, за исключением БАБ, признавая, однако, что у больных, не переносивших ИМ и не имеющих сердечной недостаточности, доказательств положительного влияния бета-блокаторов на прогноз жизни больных не существует. Большинство БАБ изучалось в качестве антиангинальных препаратов и может использоваться в этом качестве (Таблица 6). Известен ряд относительно коротких КИ, в которых сравнивали эффективность различных БАБ между собой, однако ни в одном из них не было выявлено достоверных различий между ними в выраженности антиангинального эффекта.

Антиагреганты

Крупных РКИ, посвященных изучению влияния антиагрегантов на прогноз жизни больных стабильно протекающей ИБС в сравнении с плацебо фактически не проводилось.

В шведском исследовании SAPAT было выявлено, что добавление к терапии соталолом аспирина в дозе 75 мг/сут. у пациентов со стабильной стенокардией напряжения снижает на 34% вероятность достижения первичной конечной точки (ОИМ или внезапная смерть) [82].

В исследовании PHS в подгруппе больных стабильной стенокардией напряжения применение АСК привело к значительному снижению риска ОИМ [83].

Об эффективности использования антиагрегантов в качестве вторичной профилактики у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями обычно судят по результатам мета-анализов, в частности, мета-анализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, в котором были проанализированы результаты 287 исследований, изучавших антиагреганты как средства вторичной профилактики. Лишь в 7 из этих исследований изучалось действие антиагрегантов при стабильно протекающей неосложненной ИБС, всего в них участвовало 2920 больных. Тем не менее, применение антиагрегантов достоверно снизило риск возникновения сердечно-сосудистых событий (на 33%).

Сравнение аспирина с тиенопиридинами, в первую очередь с клопидогрелем, показало, что последний незначительно, но статистически достоверно превосходит его как по эффективности, так и по безопасности (исследование CAPRIE). Ранее эти небольшие различия в эффективности не принимались в расчет из-за высокой стоимости клопидогреля, который долгое время был доступен только в виде оригинального препарата. Появление в недавнее время доступных дженериков клопидогреля ставит на повестку дня вопрос о замене аспирина на этот препарат, по крайней мере у больных с высоким риском осложнений [84].

Авторы современных КР считают, что антиагреганты, в первую очередь АСК (75-150 мг), должны быть назначены всем больным со стабильно протекающей ИБС, не имеющим противопоказаний к их назначению **(класс рекомендаций I, уровень доказательств А)**, при непереносимости АСК необходимо заменить ее на клопилогрель **(класс рекомендаций IIа)**.

Таблица 6. **Показания к назначению БАБ** (адаптировано из Drug Facts and Comparisons)

Препарат	АГ	Стабильная стенокардия напряжения	Предсердная аритмия	ХСН	Перенесенный инфаркт миокарда	Постинфарктная дисфункция ЛЖ (снижение сократит. функции)
Ацебутолол	Да	Да				
Атенолол	Да	Да			Да	
Бетаксолол	Да					
Бисопролол*	Да			Да (ESC)		
Карведилол	Да			I-IV ФК NYHA		Да
Карведилола фосфат (контролируемое высвобождение)	Да			I-IV ФК NYHA		Да
Метопролола тартрат	Да	Да			Да	
Метопролола сукцинат	Да	Да		II-III ФК NYHA		
Надолол	Да	Да				
Небиволол*	Да			Да (ESC)		
Пенбутолол	Да					
Пиндолол	Да					
Пропранолол	Да	Да	Да			
Тимолол	Да				Да	

ХСН – хроническая сердечная недостаточность
АГ – артериальная гипертония
ЛЖ – левый желудочек
* - FDA не зарегистрировала хроническую сердечную недостаточность, как показание к назначению этих препаратов, для лечения хронической сердечной недостаточности они рекомендованы лишь Европейским обществом кардиологов

Гиполипидемические препараты

Из всех гиполипидемических препаратов, которые пытались использовать для лечения нарушений липидного обмена у больных со стабильно протекающей ИБС, наибольший эффект в отношении влияния на прогноз заболевания безусловно оказали статины.

Первым крупным исследованием, продемонстрировавшим способность статинов влиять на показатели смертности у больных ИБС, было исследование 4S, в которое были включены 4444 больных ИБС, которые имели либо признаки стабильной стенокардии напряжения, либо ранее перенесли ИМ [85]. Уровень общего холестерина колебался от 5,5 до 8,0 ммоль/л. К основной терапии больным добавляли либо симвастатин (10-40 мг), либо плацебо. Срок наблюдения составил в среднем 5,4 года. Первичной конечной точкой была общая смертность. Назначение симвастатина достоверно снижало вероятность смерти (на 30%, p=0,0003) и еще более существенно уменьшало вероятность ИМ (как фатального, так и нефатального).

В исследование HPS включались как больные с ИБС, так и больные с высоким риском ее развития (всего 20536 человек), у которых уровень общего холестерина был выше 3,5 ммоль/л (в среднем 5,9 ммоль/л). К лечению добавляли либо симвастатин в дозе 40 мг, либо плацебо. Первичной конечной точкой была общая смертность, срок наблюдения составил 5 лет. Назначение симвастатина способствовало существенному снижению общей смертности (она составила 12,9% в группе симвастатина и 14,7% в группе плацебо, p<0,0003), причем это снижение наблюдалось в основном за счет снижения смертности от ИБС [86].

В ряде исследований сравнивали эффективность статинов в зависимости от назначенной дозы и соответственно от степени снижения холестерина. В исследовании TNT включили 10001 больного со стабильно протекающей ИБС (часть ранее перенесли ИМ). При длительной (в среднем 4,9 лет) терапии аторвастатином в дозе 80 мг частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, реанимация после остановки сердца, фатальный или нефатальный мозговой инсульт) была достоверно меньше (8,7%), чем при терапии этим же препаратом в дозе 10 мг (10,9%), при этом средние значения холестерина ЛНП в первой группе составили 2,0 ммоль/л, а во второй группе – 2,6 ммоль/л [87]. В исследовании IDEAL (8888 больных ИБС, ранее перенесших ИМ, срок наблюдения 4,8 лет), однако, не удалось продемонстрировать, что более активная терапия статинами (аторвастатин в дозе 40-80 мг) имеет преимущество перед менее активной терапией (симвастатин 20-40 мг) во влиянии на первичную конечную точку, которая включала смерть от ИБС, нефатальный ИМ или реанимацию после остановки сердца [88].

Современные КР считают необходимым назначение статинов всем больным ИБС, независимо от уровня холестерина в крови **(класс рекомендаций I, уровень доказательства А),** при этом необходимо достичь целевых цифр ЛНП на фоне терапии менее 2,5 ммоль/л, а у отдельных категорий больных с наиболее высоким риском осложнений - 1,8 ммоль/л и ниже **(класс рекомендаций IIa, уровень доказательств А)**.

О результатах использования статинов у больных в ранние сроки после перенесенного ИМ - см. далее.

Ингибиторы АПФ

Ингибиторы АПФ не продемонстрировали наличия антиангинального эффекта, хотя попытки изучения их в этом качестве проводились [89]. В целом ряде крупных РКИ пытались использовать ингибиторы АПФ для улучшения течения неосложненной ИБС. Если использование в этой роли квинаприла (исследование QUIET) и трандолаприла (исследование PEACE) не повлияло на риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений, то использование рамиприла (исследование HOPE) и периндоприла (исследование EUROPA) существенно улучшало прогноз жизни таких больных [90-93]. В исследование HOPE включались разнообразные больные (не только больные ИБС, но и больные с заболеваниями периферических сосудов, а также больные с сахарным диабетом). В исследование EUROPA включили 12218 больных со стабильно протекающей ИБС, значительная часть которых (более 60%) ранее перенесла ИМ. К стандартной терапии ИБС добавляли периндоприл (8 мг) или плацебо. Срок наблюдения составил в среднем 4,2 года. Частота достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или остановка сердца) составила 9,9% в группе плацебо и 8,0% в группе периндоприла. Снижение относительного риска на 20% оказалось статистически достоверным (p=0,0003) [92,93].

Согласно современным КР необходимо назначение ингибиторов АПФ в первую очередь тем больным ИБС, у которых есть признаки сердечной недостаточности, перенесшим ИМ, имеющим АГ или страдающим сахарным диабетом **(класс рекомендаций I, уровень доказательств А)**. Допускается также тактика назначения ингибиторов АПФ всем больным ИБС, однако уровень доказательств и класс рекомендаций в этом случае существенно ниже **(класс рекомендаций IIa, уровень доказательств В)**. Последняя тактика, по-видимому, должна предусматривать возможность назначения лишь двух препаратов этого класса - рамиприла и периндоприла.

Антагонисты рецепторов ангиотензина

Специальных РКИ по изучению влияния АРА на прогноз жизни больных со стабильно протекающей ИБС не проводилось. В исследовании ONTARGET, в которое включали больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (аналогичных больным, которых включали в исследование HOPE, ИБС регистрировалась более чем у 70%) было продемонстрировано, что АРА телмисартан был не менее эффективен, чем ИАПФ рамиприл, в предотвращении риска сердечно-сосудистых осложнений, при этом телмисартан несколько реже давал побочные явления [94].

Медикаментозная терапия или инвазивное вмешательство

Постоянно совершенствующиеся методы реваскуляризации миокарда, особенно коронарная ангиопластика со стентированием, становятся все более доступными и эффективными в отношении немедленного результата, в первую очередь в отношении улучшения симптомов заболевания. Однако ни одно из многочисленных РКИ у больных со стабильно протекающей ИБС, оценивавших эффективность операции аорто-коронарного шунтирования или процедуры коронарной ангиопластики со стентированием, выполняющихся на фоне современной медикаментозной терапии, не продемонстрировали вклада этих методов в улучшение долгосрочного прогноза заболевания (таблица 7). Даже у больных с множественными изменениями в коронарных артериях и признаками нарушения функции левого желудочка, у которых операция АКШ долгое время рассматривалась как метод, спасающий жизнь, недавно выполненное исследование STICH не выявило достоверного влияния этой операции на прогноз жизни [95].

Разные КР несколько отличаются между собой в определении показаний к проведению коронарной ангиопластики со стентированием и операции аорто-коронарного шунтирования у больных со стабильной ИБС. Эти различия в значительной степени объясняются постоянно появляющимися данными РКИ. Однако главные принципы, заложенные в алгоритм принятия решения о необходимости инвазивных методов лечения, в разных КР примерно одни и те же - необходимость оценки риска осложнений ИБС и эффективности проводимой медикаментозной терапии.

После получения результатов исследования STICH практически единственным абсолютным показанием к проведению операции АКШ при стабильно протекающей ИБС можно рассматривать гемодинамически значимый стеноз основного ствола левой коронарной артерии **(класс рекомендаций I, уровень доказательств А)**. Что касается процедуры коронарной ангиопластики и установки стентов, то вопрос о целесообразности проведения этого вмешательства должен решаться исключительно на основании выраженности симптомов ИБС. В КР отмечается также, что при решении этого вопроса мнение больного может играть значительную роль, при условии, что больной полностью информирован о риске, сопряженном с самой процедурой, а также о роли этой процедуры (а вернее об отсутствии такой роли) в отношении улучшения прогноза жизни больного (Таблица 7).

Вторичная профилактика после перенесенного инфаркта миокарда

Инфаркт миокарда значительно осложняет течение ИБС. Существенная доля больных умирает в острой стадии заболевания, однако и у выживших прогноз жизни остается достаточно плохим. Данные доказательной медицины однозначно свидетельствуют, что ряд лекарственных препаратов способен значительно снизить риск ССО и за счет этого продлить жизнь больных. На сегодняшний день в качестве вторичной профилактики у больных, перенесших острый ИМ, можно считать обоснованным применение следующих групп лекарственных препаратов: влияющих на тромбообразование (в первую очередь антиагрегантов), БАБ, ингибиторов АПФ, гиполипидемических препаратов, антагонистов альдостерона.

Бета-адреноблокторы

БАБ были первыми препаратами, применение которых с самых ранних стадий ИМ позволило существенно снизить показатели смертности больных. Несмотря на общую для всех БАБ способность блокировать бета-адренорецепторы, эти препараты различаются между собой по степени избирательности действия на разные подвиды этих рецепторов, а также по наличию дополнительных свойств. Однако не эти различия между БАБ, а доказательная база каждого конкретного из них в виде РКИ определяет в первую очередь возможность и целесообразность использования конкретного препарата для улучшения прогноза жизни больных.

Первым крупным РКИ, показавшим способность БАБ снижать показатели смертности после перенесенного ИМ, было исследование BHAT, проведенное в конце 70-х-начале 80-х гг. XX века. В нем 3837 больным, перенесшим острый ИМ, через 5-21 день назначали пропранолол в разовой дозе 60-80 мг, которую принимали 3 раза в день, либо плацебо. Через 25 месяцев под влиянием пропранолола общая смертность снизилась на 28% (в основной группе она составила 7,2%, в контрольной - 9,8%, $p<0,005$). Снижение общей смертности после острого ИМ было получено также при применении тимолола (Norwegian Multicenter Study Group timolol trial) [96], а также метопролола тартрата. Суммарный анализ 5 исследований у больных, перенесших ИМ, в которых в качестве БАБ использовали метопролол (всего 2753 больных, получали метопролол и 2721 больной – плацебо, срок наблюдения – от 3 месяцев до 3 лет), показал, что метопролол достоверно улучшает прогноз жизни таких больных: вероятность смерти среди больных, не получавших БАБ, составила 97,0 на 1000 больных, а вероятность смерти среди больных, получавших БАБ – 78,3 на 1000 больных [97]. Улучшение прогноза жизни под влиянием метопролола происходило в первую очередь за счет уменьшения вероятности внезапной смерти.

Все названные выше исследования проводились достаточно давно, в так называемую дореперфузионную эру, когда не использовался тромболизис, инвазивные вмешательства, не применялись многие другие современные препараты (антиагреганты, статины и пр.). Поэтому неизвестно, насколько их данные можно распространять на сегодняшний день. Об эффективности БАБ после ИМ в условиях более современной (но отнюдь не самой современной) терапии обычно судят по результатам мета-регрессионного анализа 82 РКИ, выполненного Freemantle et al. в 1999 г. Он показал, что длительное применение БАБ после ИМ у больных, получавших аспирин, фибринолитики

Таблица 7. **Исследования, сравнивавшие эффективность медикаментозной терапии и реваскуляризации миокарда при хронической ИБС**

	RITA-2	TIME	MASS II	SWISSI II	COURAGE	BARI-2D	STICH
Год первой публикации/ последующей	1997/2003	2001/04	2004/06	2007	2008	2009	2009/11
Годы набора материала	1992-96	1996-2000	1995-2000	1991-97	1999-2004	2001-05	2002-07
Кол-во пациентов медикаментозная терапия - процедура реваскуляризации	1018 514 504	301 148 153	611 203 408	201 105 96	2287 1149 1138	2368 1192 1176	1212 602 610
Первичная конечная точка	смерть/ОИМ	симптомы/КЖ	смерть/ОИМ/ рефрактерная стенокардия	смерть/ОИМ/ реваскуляризация	смерть/ОИМ	смерть	смерть
Вторичная конечная точка	стенокардия	выживаемость	стенокардия/ инсульт	ишемия	симптомы	смерть/ОИМ/ инсульт	смерть/ госпитализация
Критерий отбора	показатели ангиографии	клинические данные	2-3 сосудистое поражение или документированная ишемия	безболевая ишемия, показатели ангиографии	показатели ангиографии	показатели ангиографии+СД+ стенокардия или проба с нагрузкой	ФВ<35% возможность выполнения АКШ
ФК стенокардии	0-III	II-IV	II-III	0	0-III	0-II (82%I-II)	0-IV (0-II 95%)
Критерии исключения	ФК IV, ОКС<7 дней, стеноз ствола ЛКА, предшествующая реваскуляризация	Возраст<75 лет, ОКС<10 дней	ФК>III, нестабилизированный ОКС, стенозы в <2 сосудах/ ФВ<40%	ФК≥1, ОКС<10 дней, стеноз ствола ЛКА или 3-х сосудистое поражение	ФК IV/тяжелая ишемия, нестабилизированный ОКС, NYHA≥IV	необходимость в немедленной реваскуляризации, нестабилизированный ОКС, стеноз ствола ЛКА/NYHA>III	ОИМ, нестабилизированный ОКС, клапанные пороки, запланированное ЧКВ
Медикаментозная терапия	оптимальная	оптимальная	оптимальная	назначенная	оптимальная	оптимальная	оптимальная
Вид реваскуляризации	ЧКВ	ЧКВ/АКШ	ЧКВ/АКШ	ЧКВ	ЧКВ	ЧКВ/АКШ	АКШ
Стентирование (%)	8%	44%	68%	0	90%	91%	0
Продолжительность наблюдения (годы)	7	4,1	5	10	4,6	5	4,7

КЖ – качество жизни, ЧКВ –чрезкожное коронарное вмешательство, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ОКС – острый коронарный синдром, ЛКА – левая коронарная артерия, ИМ –инфаркт миокарда, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс стенокардии

и ингибиторы АПФ способствует предупреждению 1,2 смертей и 0,9 повторных ИМ на каждые 100 пролеченных больных.

В относительно недавнее время были проведены два крупных РКИ с БАБ после ИМ, которые, видимо, и определяют роль этих препаратов в настоящее время. В исследование COMMIT, закончившееся в 2005 г., было включено 45852 больных с острым ИМ (у большинства был ИМ с подъемом сегмента ST), часть из которых получали метопролола сукцинат (сначала внутривенно, затем внутрь в дозе 200 мг в день), а часть – плацебо.[98] Лечение продолжалось в течение всего времени нахождения больного в стационаре (в среднем 15 дней). В исследовании было 2 независимых первичных конечных точки: сочетание смерти и повторного ИМ или остановки сердца (1) и смерть от любой причины (2). Назначение метопролола не оказало достоверного влияния ни на одну из этих первичных конечных точек. Дополнительный анализ показал, что метопролол увеличивал вероятность кардиогенного шока, видимо, за счет подгруппы больных с нестабильной гемодинамикой, у которых внутривенное введение препарата в первые часы заболевания приводило к дальнейшему ее ухудшению. Частота повторного ИМ и фибрилляции желудочков при этом достоверно снижалась под влиянием метопролола. Авторы исследования считают, что терапия БАБ в острую стадию ИМ должна начинаться лишь после стабилизации гемодинамики. Результаты исследования COMMIT, по-видимому, не позволяют дать ответ на вопрос о пользе длительного лечения БАБ среди этих больных, так как срок лечения ББ был небольшим.

В исследование CAPRICORN были включены 1959 больных, перенесших ИМ (за 3-21 день до включения), имевшие сниженную фракцию выброса (менее 40%), получавшие терапию ингибиторами АПФ и аспирином [99]. Почти половине больных был выполнен тромболизис или ангиопластика в остром периоде ИМ. Больным назначали либо карведилол, БАБ с вазодилатирующим действием в возрастающих дозах (максимально 25 мг 2 раза в день), либо плацебо. Первоначально первичной конечной точкой была выбрана смерть от любых причин, затем, из-за опасений, что смертность в исследовании окажется слишком низкой, ее заменили на комбинированную первичную конечную точку: смерть или госпитализация. Срок наблюдения составил в среднем 1,3 года. Не было выявлено достоверных различий в частоте достижения первичной конечной точки (35% в группе карведилола и 37% в группе плацебо). Удивительно, однако, что были получены достоверные различия в общей смертности больных (12% в группе карведилола и 15% в группе плацебо), они, однако, находились на грани статистической достоверности (p=0,031).

Создается впечатление, что исследования COMMIT и CAPRICORN отражают реальный вклад БАБ в прогноз жизни больных после ИМ, получающих современную терапию (антиагреганты, реперфузионная терапия, ингибиторы АПФ). Этот вклад, видимо, уже не столь велик, каким он был в отсутствие этой терапии, тем не менее, у определенных категорий больных БАБ могут внести свой положительный вклад в отдаленные результаты лечения. По-видимому, назначая БАБ больным, перенесшим ИМ, надо отдавать предпочтение тем препаратам, которые использовались в этих исследованиях – карведилолу или метопрололу.

Современные клинические рекомендации (КР) содержат указание, что БАБ необходимо назначать всем больным, перенесшим ИМ и не имеющим противопоказаний к их назначению (бронхиальной астмы и синдрома слабости синусового узла). В первую очередь это относится к больным, перенесшим STИМ, а также к больным, имеющим признаки сердечной недостаточности **(класс рекомендаций I, уровень доказательств А)**. Менее очевидна необходимость назначения БАБ больным, перенесшим ИМбпST, а также нестабильную стенокардию, однако и эти больные должны, как правило, получать БАБ. Основными БАБ для больных, перенесших ИМ, должны быть метопролола тартрат (при отсутствие признаков нарушения функции миокарда) или карведилол (при наличии этих признаков) (Таблица 8).

Ингибиторы АПФ

Эта группа препаратов играет важнейшую роль в лечении больных, перенесших ИМ. Несмотря на очевидность эффекта ингибиторов АПФ на прогноз жизни таких больных, до сих пор ведутся споры, как конкретно назначать эти препараты: в какие сроки начинать лечение, каким категориям больных их назначать в первую очередь, каким препаратам из этой многочисленной группы отдавать предпочтение.

Первым крупным РКИ, доказавшим благоприятное влияние иигибиторов АПФ на прогноз жизни

Таблица 8. **Доказанность действия различных БАБ при различных заболеваниях**

Заболевания	Препараты
Стабильная стенокардия напряжения (антиангинальное действие)	все представители класса
Хроническая сердечная недостаточность	метопролола сукцинат продленного действия, бисопролол, карведилол, небиволол*
Перенесенный инфаркт миокарда	метопролола тартрат, карведилол, пропранолол
Сахарный диабет	атенолол, карведилол

* - действие небиволола продемонстрировано лишь в 1 РКИ (уровень доказательств В), нет доказательств его влияния на смертность.

больных после острого ИМ стало исследование SAVE, в нем через 3-16 дней после начала инфаркта миокарда к терапии добавляли каптоприл или плацебо. Через 42 месяца смертность среди больных, получавших каптоприл, составила 20%, а среди больных, получавших плацебо – 25%. Таким образом, назначение каптоприла способствовало снижению относительного риска смерти на 19%, что оказалось статистически значимым (p = 0,019) [100].

В исследовании SAVE фактически использовался принцип так называемого селективного отсроченного назначения ингибитора АПФ при остром ИМ, т.е. назначения этих препаратов только больным высокого риска (в первую очередь с нарушенной функцией левого желудочка) и не в первые три дня заболевания. Необходимость отсроченного назначения ингибитора АПФ обосновывалась риском избыточного снижения АД и усугубления ишемии миокарда под влиянием препарата в период нестабильной гемодинамики.

По аналогичному принципу были построены и два других крупных исследования - AIRE и TRACE. В исследовании AIRE [101] больным с острым инфарктом миокарда и клиническими признаками сердечной недостаточности через 3-10 дней после появления первых признаков болезни назначали либо рамиприл, либо плацебо. Смертность (в среднем через 15 месяцев) больных, получавших рамиприл, составила 17%, а больных, получавших плацебо – 23%. Различие в смертности в 27% было высокодостоверным (p = 0,002).

В исследование TRACE [102] включали больных с фракцией выброса менее 35%, им через 3-7 дней после появления симптомов острого инфаркта миокарда назначали либо трандолаприл, либо плацебо. Через 26 месяцев показатели смертности составили соответственно 35% и 42% (различие в смертности 22%, p = 0,001).

В ряде РКИ ингибиторы АПФ назначали всем больным с ИМ, независимо от его вида и риска осложнений в дальнейшем. В исследовании GISSI-3 [103] больным, поступавшим с диагнозом острого инфаркта миокарда, в течение 24 часов с момента поступления назначали лизиноприл, либо трансдермальный нитроглицерин, либо комбинацию лизиноприла и трансдермального нитроглицерина, либо плацебо. Через 6 недель общая смертность в группе, получавшей лизиноприл, была достоверно меньше, чем в группе, получавшей плацебо (6,3 и 7,1% соотвественно), различие в показателях смертности сохранялось через 6 месяцев.

В исследовании ISIS-4 [104] больным с подозрением на инфаркт миокарда в течение 8 ч назначали либо каптоприл, либо плацебо. Через 5 недель смертность больных, получавших каптоприл, составила 7,19%, а больных, получавших плацебо – 7,69%. Различия оказались статистически значимым, они сохранялись через 1 год. Интересно, что различия в смертности наблюдались только за счет больных, перенесших инфаркт миокарда передней локализации.

Таким образом, в исследованиях с немедленным неселективным началом терапии ингибитором АПФ при остром ИМ (или подозрении на него) было выявлено отсутствие влияния препарата на показатели смертности (CONSENSUS-2 и CCS-1) [105,106] или незначительное (но статистически значимое) снижение смертности больных (исследования GISSI-3 и ISIS-4). Неоднократно высказывалось мнение, что в исследованиях с неселективным немедленным началом терапии ингибиторами АПФ при остром ИМ выгоду от такой терапии получали лишь больные с ИМ, сопровождающимся нарушением функции левого желудочка, и что эти больные как бы «растворялись» среди всех больных с ИМ. Именно этим можно объяснить более скромный общий результат в отношении снижения смертности в исследованиях GISSI-3 и ISIS-4.

Особняком стоит исследование SMILE, в котором [107] была сделана попытка совместить два названных выше подхода к назначению ингибитором АПФ при остром ИМ. В этом исследовании ингибитор АПФ зофеноприл назначали в первые 24 ч после появления первых признаков заболевания, но лишь больным высокого риска, к которым относили больных с передним ИМ, которым по разным причинам было невозможно провести процедуру тромболизиса. Лечение зофеноприлом продолжалось всего 6 недель. Через 1 месяц различия в показателях смертности были статистически незначимыми. Однако через 1 год различия в смертности оказались уже достоверными. Следует отметить, что в исследовании SMILE, в отличие от всех ранее упоминавшихся исследований, смертность не была первичной конечной точкой.

Проблема селективности назначения ингибиторов АПФ после перенесенного ИМ в дальнейшем, по-видимому, будет еще более актуальной, так как будет увеличиваться число больных, получающих в острой стадии болезни активную современную терапию (в том числе инвазивную), соответственно, можно ожидать, что количество больных с существенными нарушениями функции левого желудочка будет уменьшаться. Назначение этих препаратов всем больным в этих условиях вряд ли будет оправданным по самым различным соображениям (проблема

Таблица 9. **Доказанность действия различных ингибиторов АПФ при различных заболеваниях**

Заболевания	Препараты
Антигипертензивная терапия (собственно антигипертензивный эффект)	все представители класса
Хроническая сердечная недостаточность	эналаприл, каптоприл, лизиноприл
Острая стадия инфаркта миокарда (менее 2 суток)	каптоприл, лизиноприл, зофеноприл
Перенесенный инфаркт миокарда	каптоприл, лизиноприл, зофеноприл, рамиприл, трандалоприл
Хроническая ишемическая болезнь сердца	рамиприл, периндоприл

приема большого количества лекарств, финансово-экономические соображения и пр.) (Таблица 9).

Безопасность и переносимость ингибиторов АПФ. В целом ингибиторы АПФ обычно хорошо переносятся, однако в ряде случаев при их применении возникают побочные эффекты, иногда заставляющие прекратить их прием.

У некоторых больных наблюдается *избыточное снижение АД*, сопровождающееся симптоматикой, особенно после приема первой дозы препарата. Считается, что такое побочное действие наиболее типично для больных с высокой активностью ренина плазмы. Это явление может представить проблему в первую очередь для больных с сердечной недостаточностью, особенно тех, которые длительно получают терапию диуретиками. Следует помнить, что ряд препаратов способен взаимодействовать с ингибиторами АПФ и усиливать их гипотензивное действие (вазодилататоры, нитраты), поэтому эти препараты желательно отменить перед назначением ингибиторов АПФ. Следует также при отсутствии задержки жидкости уменьшить дозу диуретиков или отменить их. Иногда первую дозу ингибитора АПФ рекомендуют принимать на ночь, однако в этих случаях обязательно предупредить больного о возможности ортостатической гипотонии при вставании с постели. Предлагалось также начинать терапию с короткодействующих ингибиторов АПФ (каптоприла) для лучшего контроля их переносимости, однако никаких доказательств эффективности такого подхода нет.

При появлении симптомов гипотонии отмену ингибиторов АПФ рекомендуют лишь в крайних случаях. Намного более оправдано уменьшение дозы препарата, отмена других препаратов, способствующих гипотонии (диуретиков, нитратов и пр.).

Сухой кашель – наиболее характерное побочное действие ингибиторов АПФ. По-видимому, он является класс-эффектом этой группы препаратов и наблюдается у 5-10% больных. Попытки доказать, что разные ингибиторы АПФ с разной частотой способны вызывать кашель, не имеют объективного подтверждения. Не всегда бывает легко отличить кашель, связанный с наличием бронхолегочных заболеваний или застоя в легких, от кашля, вызванного применением ингибиторов АПФ. Окончательно механизм такого кашля неизвестен, считают, что он связан повышением уровня брадикинина и/или субстанции Р в легких. Кашель, как правило, не является зависимым от дозы. Он чаще возникает у женщин, а также в азиатской популяции. Кашель обычно возникает в сроки от 1 недели до нескольких месяцев от начала терапии ингибитором АПФ и исчезает через 3-5 дней после его отмены. Кашель не всегда требует отмены терапии, иногда решение этого вопроса предоставляют самому больному, предварительно объяснив, какого положительного действия в отношении улучшения долговременного прогноза заболевания можно ожидать от этой группы препаратов. При наличии прямых показаний к назначению ингибиторов АПФ и невозможности их приема из-за кашля, их заменяют АРА, которые вызывают кашель значительно реже.

Гиперкалиемия вследствие снижения секреции альдостерона на фоне применения ингибиторов АПФ у больных с нормальной функцией почек встречается относительно редко, однако она достаточно типична для больных с сердечной недостаточностью, особенно пожилого возраста, а также у больных с СД. В связи с этим у таких больных необходимо тщательно следить за одновременным применением препаратов калия, калий-задерживающих диуретиков, гепарина, нестероидных противовоспалительных препаратов.

Развитие острой почечной недостаточности и ухудшение функции почек в редких случаях наблюдается у больных со снижением объема циркулирующей жидкости вследствие длительного и бесконтрольного приема диуретиков, гипонатриемией, двусторонним стенозом почечных артерий (поэтому в последнем случае прием ингибиторов АПФ считается абсолютно противопоказанным). Значительно чаще при применении ингибиторов АПФ наблюдается незначительное повышение креатинина (<3 мг/дл – 266 ммоль/л) и калия (<6 ммоль/л), особенно в начале терапии. В таких случаях современные клинические рекомендации не требуют отмены терапии, а советуют просто наблюдать за состоянием больных. Если повышенный цифры креатинина и калия все же сохраняются на фоне терапии ингибиторами АПФ, то рекомендуется еще раз рассмотреть возможность отмены сопутствующих нефротоксических препаратов (НПВП), препаратов калия, калий-задерживающих диуретиков. При стойком сохранении повышенного уровня креатинина/калия рекомендуется уменьшить вдвое дозу ингибитора АПФ и продолжать мониторирование этих показателей.

Протеинурия. Прием ингибиторов АПФ в ряде случаев может вызвать появление протеинурии. Ее клиническая значимость, однако, неясна. Рекомендации отмечают, что исходная протеинурия не является противопоказанием к назначению этой группы препаратов.

Ангионевротический отек – редкое, но представляющее реальную опасность для жизни побочное действие ингибиторов АПФ. При небольшой выраженности он может ограничиться тошнотой, рвотой, диареей, коликами в животе. В выраженных случаях развивается сильнейшая одышка из-за отека гортани и смерть. Как правило, развивается в течение первого месяца терапии, более характерен для лиц черной расы. Прекращается в течение нескольких часов после отмены ингибитора АПФ. Механизм связывают с накоплением брадикинина и его метаболитов.

Тератогенное действие – ингибиторы АПФ, назначаемые в течение второго или третьего триместра беременности, могут вызвать выраженные аномалии развития плода или его смерть. К сожалению, несмотря на очевидность риска назначения ингибиторов АПФ беременным, врачи продолжают упорно назначать им именно эту группу препаратов, в первую очередь для снижения повышенного АД.

Абсолютными противопоказаниями к назначению ингибиторов АПФ являются ангионевротический отек в анамнезе (выяснить при сборе анамнеза), беременность, двусторонний стеноз почечных артерий.

Само по себе сниженное АД, если оно не сопровождается клинической симптоматикой, не долж-

но служить противопоказанием к назначению ингибиторов АПФ. Рекомендации допускают продолжение терапии ингибиторами АПФ, если систолическое АД снижается менее 90 мм рт.ст. и больной при этом не предъявляет жалоб. При повышении уровня калия выше 6,0 ммоль/л, а также при повышении уровня креатинина более чем на 50% от исходного или при превышении им уровня 3 мг/дл (256 ммоль/л) терапия ингибиторами АПФ должна быть прекращена. Небольшое повышение уровня калия и креатинина не требует прекращения лечения ингибиторами АПФ, однако делает необходимым мониторирование этих показателей.

Рекомендации для практического врача

Все больные, перенесшие ИМ (любого типа) и имеющие признаки нарушения функции левого желудочка (фракция выброса менее 40%), должны обязательно получать ингибиторы АПФ (класс рекомендаций I, уровень доказательств А). Предпочтение должно отдаваться рамиприлу и трандолаприлу, возможно также назначение каптоприла, лизиноприла, зофеноприла. Все эти препараты должны назначаться в целевых дозах или, при невозможности их достижения, в максимально переносимых дозах.

У больных без признаков нарушения функции левого желудочка основным показанием для применения ингибиторов АПФ должно быть наличие сопутствующих заболеваний или состояний: сахарного диабета, артериальной гипертонии, нарушенной функции почек.

При наличии противопоказаний к назначению ингибиторов АПФ или их плохой переносимости назначают блокаторы рецепторов ангиотензина – в первую очередь вальсартан.

Антагонисты рецепторов ангиотензина

Длительное время считалось, что вследствие особенности механизма действия (более полное блокирование альдостерона) АРА будут иметь вполне конкретные преимущества перед ингибиторами АПФ и даже заменят их. Действительность в виде данных РКИ практически во всех областях медицины не подтвердила наличие у них решающих преимуществ перед ингибиторами АПФ. Поскольку ингибиторы АПФ доказали свое действие раньше, чем АРА, именно первые стали стандартом лечения, вторым же приходилось постоянно доказывать если не преимущества перед ними, то хотя бы равенство с ними.

Все эти закономерности полностью проявились и у больных, перенесших ИМ. Как отмечалось выше, уже к середине 90-х гг. XX века стало очевидным, что ингибиторы АПФ способны существенно снизить показатели смертности у больных, перенесших ИМ и имеющих признаки нарушения функции левого желудочка. Многие рассчитывали, что применение АРА даст более выраженный эффект. Эта гипотеза была проверена в двух крупных РКИ – OPTIMAAL и VALIANT. Результаты этих исследований стали известны соответственно в 2002 и 2003 г.

В исследование OPTIMAAL было включено 5477 больных старше 50 лет с подтвержденным ИМ и признаками сердечной недостаточности в острой стадии заболевания [108]. После рандомизации, которая происходила в течение 10 дней после начала заболевания, больным назначали либо лозартан, либо каптоприл с постепенным увеличением дозы. Первичной конечной точкой была общая смертность. За время наблюдения (в среднем 2,7 лет) умерло 499 больных (18%) в группе лозартана и 447 больных (16%) в группе каптоприла. Различия в смертности были недостоверными (p=0,07). Различия в частоте достижения вторичных конечных точек также были недостоверными. Лозартан достоверно лучше переносился, чем каптоприл, в связи с этим меньшее количество больных прекратили лечение этим препаратом (в сравнении с каптоприлом). Исследование OPTIMAAL четко продемонстрировало, что лозартан не может заменить каптоприл в лечении больных, перенесших ИМ, и может быть использован вместо каптоприла лишь в тех случаях, когда последний плохо переносится.

В исследовании VALIANT не только сравнивали эффективность АРА (вальсартана) с ингибитором АПФ (каптоприлом), но и изучали действие комбинации этих препаратов [109]. В него включались больные с острым ИМ, им в сроки от первого до 10-го дня после начала заболевания назначали либо вальсартан, либо каптоприл, либо комбинацию вальсартана и каптоприла. Наблюдение продолжалось в среднем в течение 24,7 месяцев. Первичной конечной точкой была смерть по любой причине.

За период наблюдения умерли 979 больных, получавших вальсартан, 941 больной, получавший комбинацию вальсартана и каптоприла и 958 больных, получавших каптоприл. Различия в смертности между тремя группами были недостоверными. В группе комбинированной терапии существенно чаще регистрировались побочные действия. При монотерапии наиболее частыми побочными действиями вальсартана были гипотония и нарушение функции почек, каптоприла – кашель, сыпь и нарушение вкуса. Таким образом, исследование VALIANT выявило равную эффективность вальсартана и каптоприла и не выявило никаких преимуществ комбинированной терапии этими препаратами по сравнению с монотерапией каждым из них.

Безопасность и переносимость

Если реального превосходства в эффективности АРА перед ингибиторами АПФ доказать не удалось, то в отношении частоты побочных действий ингибиторы АРА имеют определенное преимущество перед ингибиторами АПФ

Современные клинические рекомендации считают возможным использовать АРА после перенесенного ИМ у больных со сниженной функцией левого желудочка или признаками сердечной недостаточности в тех случаях, когда ингибиторы АПФ плохо переносятся [110]. В рекомендациях по лечению больных, перенесших STИМ, отмечается, что из всех АРА с этой целью может использоваться лишь вальсартан.

Антагонисты альдостерона

В исследовании EPHESUS изучали эффект эплеренона – селективного антагониста рецепторов альдостерона – на прогноз жизни больных, пере-

несших ИМ. Было включено 6642 больных, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST и имевших признаки дисфункции левого желудочка (фракция выброса 40% и менее), сердечной недостаточности или сахарного диабета. Эплеренон (первоначально 25 мг 1 раз в день, затем при необходимости 50 мг 1 раз в день) назначали в дополнение к стандартной терапии (реперфузионная терапия или реваскуляризация, ингибиторы АПФ, БАБ, аспирин, статины) через 3-14 дней после начала заболевания. Срок наблюдения составил в среднем 16 месяцев. Первичными конечными точками были общая смертность, смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализации по поводу сердечной недостаточности или острого ИМ, серьезные нарушения ритма желудочков [111].

Добавление эплеренона способствовало существенному снижению общей смертности (всего в группе эплеренона умерло 478 человек, а в группе плацебо – 554 человека, коэффициент риска = 0,85, p=0,008). Частота достижения других первичных конечных точек также существенно снизилась. Эплеренон вызывал достоверное увеличение частоты выраженной гиперкалиемии (5,5% в группе эплеренона и 3,9% в группе плацебо, p=0,002). Частота гипокалиемии, напротив, была достоверно меньше среди больных, получавших эплеренон (8,4% по сравнению с 13,1% в группе плацебо, p<0,001).

Сходные результаты в отношении снижения смертности больных были получены ранее в исследовании RALES при назначении неселективного антагониста рецепторов альдостерона спиронолактона больным с выраженной хронической сердечной недостаточностью, часть из которых ранее перенесла ИМ [112].

Следуя современным КР назначение антагонистов альдостерона после перенесенного ИМ необходимо в тех случаях, когда имеются признаки сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка (фракция выброса менее 40%) или когда есть признаки сахарного диабета, при условии, что уровень креатинина меньше 2,5 мг/дл у мужчин и меньше 2,0 мг/дл у женщин. Препаратом, обладающим наиболее доказанным действием, считается эплеренон (исследование EPHESUS).

Антиагреганты и антикоагулянты

Ацетилсалициловая кислота. Среди этих препаратов необходимо назвать в первую очередь антиагреганты, первым из которых стала АСК. Отчетливое влияние АСК на показатели сердечно-сосудистой смертности в острую стадию ИМ было впервые доказано в исследовании ISIS-2 [113]. Хотя контролируемая терапия АСК продолжалась в этом исследовании в течение всего одного месяца, различия в смертности от сердечно-сосудистых причин сохранялись через 1 и 2 года.

О способности антиагрегантов улучшать выживаемость больных после перенесенного ИМ при длительном назначении по сравнению с плацебо судят не по конкретным исследованиям (крупных исследований не проводилось), а по результатам мета-анализа Сообщества исследователей по антитромботической терапии (Antithrombotic Trialists' Collaboration), опубликованного в 2002 г. [114]. Этот анализ объединил 287 исследований по вторичной профилактике с помощью антиагрегантов (в основном АСК), в которых на протяжении длительного времени отслеживались «жесткие конечные точки», в первую очередь серьезные сердечно-сосудистые события – нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть. Только 12 из этих исследований включали больных, перенесших ИМ, в них участвовало всего 18788 человек. Средняя продолжительность терапии антиагрегантами составила 27 месяцев. Назначение этих препаратов способствовало статистически значимому (p<0,0001) снижению вероятности повторного нефатального ИМ (с 6,5% в контрольной группе до 4,7% в группе лечения антиагрегантами), статистически значимому (p=0,002) снижению вероятности нефатального инсульта (с 1,4% в контрольной группе до 0,9% в группе лечения), статистически значимому (p=0,0006) снижению вероятности сердечно-сосудистой смерти (с 10,3% в контрольной группе до 9,2% в группе лечения).

Со второй половины 80-х гг. стали появляться современные антиагреганты – ингибиторы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов – тиенопиридины. Последняя группа представлена несколькими препаратами – тиклопидином, клопидогрелем, прасугрелем. Эффективность этих препаратов изучена во многих крупных КИ, как в виде монотерапии, так и в комбинации с АСК (75-150 мг) (двойная антиагрегантная терапия).

Тиклопидин. Одним из первых КИ было исследование STAI, проводившееся у 652 больных нестабильной стенокардией, в котором оценивали эффект добавления тиклопидина (250 мг 2 раза в день) к стандартной терапии (не включавшей АСК). Наблюдение за больными продолжалось в течение 6 месяцев. Частота достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или нефатальный ИМ) составила 13,6% в контрольной группе и 7,3% в группе лечения тиклопидином (снижение относительного риска на 46,3%, p=0,009).

В целом ряде исследований тиклопидин изучался как препарат, препятствующий возникновению осложнений (в первую очередь тромбозов) после установки стентов. В наиболее крупном из этих исследований – STARS – было показано, что комбинированное назначение тиклопидина и АСК достоверно лучше предупреждало возникновение первичной конечной точки (смерть, реваскуляризация, тромбоз в области стента, ИМ), чем монотерапия АСК и комбинированная терапия АСК и варфарином у 1653 больных после успешного стентирования КА.

Во всех исследованиях, где использовался тиклопидин, выявлялись и его типичные побочные действия (помимо увеличенного риск кровотечения) – в первую очередь со стороны крови (нейтропения, тромбоцитопеническая пурпура), которые оказались нехарактерными для других представителей этого класса препаратов и в последующем существенно ограничили его применение.

Клопидогрель. Этот препарат отличается от тиклопидина по фармакокинетике. Клопидогрель является пролекарством, фармакологический эффект оказывают его метаболиты. Для получения быстрого эффекта сначала назначают нагрузочную дозу препарата (300 или 600 мг), хотя и в этом случае эффект наступает не сразу.

Доказательством эффективности клопидогреля являются несколько крупнейших РКИ, на результатах которых строятся принципы его использования в клинике. В исследовании CURE включено 12562 больных с ИМ без подъема сегмента ST или острым коронарным синдромом [115]. Клопидогрель назначали в течение 9-12 месяцев в добавление к аспирину (75-325 мг), его эффект сравнивали с эффектом монотерапии аспирином. Добавление клопидогреля давало статистически достоверное снижение частоты достижения первичной конечной точки - смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и инсульта (9,3% в основной группе и 11,4% в контрольной группе, p<0,001). Одновременно клопидогрель существенно увеличивал риск серьезных кровотечений (3,7% в основной группе и 2,7% в контрольной группе, p=0,001), однако разница в частоте угрожающих жизни кровотечений была статистически недостоверна (2,1% в основной группе и 1,8% в контрольной группе).

В исследовании COMMIT у более чем 45000 больных острым ИМ (у более чем 80% из которых был STИМ) сравнивали эффект монотерапии аспирином и двойной антиагрегантной терапии аспирином и клопидогрелем. При назначении двойной антиагрегантной терапии риск смерти, повторного ИМ и инсульта был на 9% ниже, чем при назначении только аспирина (p=0,002). Добавление клопидогреля достоверно не увеличивало риск кровотечения, в том числе у больных старше 70 лет и у больных, получавших фибринолитики. Длительность наблюдения за больными в исследовании COMMIT не превышала 4 недель (в среднем 15 дней), поэтому прямых выводов о целесообразности более длительной двойной антиагрегантной терапии из него сделать нельзя [116].

В еще двух РКИ - CAPRIE (19185 больных) и CHARISMA (15603 больных) – клопидогрель назначали достаточно разнородным группам больных, только часть из которых недавно переносили ИМ.

Прасугрель так же, как и клопидогрель, является пролекарством, но обладает определенными преимуществами в фармакокинетике по сравнению с клопидогрелем. Он также требует назначения нагрузочной дозы (60 мг). Препарат изучался в исследовании TRITON-TIMI 38. В него были включены 3534 больных с ИМ с подъемом сегмента ST, которые получали либо прасугрель (60 мг в день), либо клопидогрель (75 мг в день). Наблюдение продолжалось до 15 месяцев, промежуточный анализ выполнялся через 30 дней. Первичной конечной точкой были смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт [117].

Уже через 30 дней выявлены достоверные различия в частоте первичной конечной точки (6,5% в основной группе и 9,5% в контрольной группе, p=0,0017). Различия между препаратами сохранялись и через 15 месяцев (10,0% в основной группе и 12,4% в контрольной группе, p=0,0221). В целом не было выявлено отличий в частоте серьезных кровотечений (2,1% на фоне терапии клопидогрелем и 2,4% на фоне терапии прасугрелем). Однако после проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ) прасугрель чаще давал серьезные кровотечения, чем клопидогрель (p=0,0033). Кроме того, анализ в подгруппах продемонстрировал, что прасугрель (в сравнении с клопидогрелем) увеличивает риск кровотечений у больных, перенесших инсульт, у больных с массой тела менее 60 кг, а также у больных старше 60 лет. Это дало основание в дальнейшем внести ограничения на назначение прасугреля именно у этих категорий больных.

Тикагрелор. Является фармакологически активным веществом, для проявления его эффекта не требуется превращения препарата в печени. Он обратимо ингибирует P2Y12 рецепторы. Первым крупным исследованием, в котором изучалось действие этого нового препарата, стало исследование PLATO [118]. В него было включено 18624 больных с острым ИМ (STИМ или ИМбпST), которым впоследствии выполнялось АКШ (13408 больных) или другие инвазивные вмешательства. Тикагрелор назначали по 90 мг 2 раза в день, клопидогрель по 75 мг 1 раз в день. Все больные получали аспирин. Первичная конечная точка была традиционна для такого рода исследований – сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт. Тикагрелор достоверно лучше снижал вероятность достижения первичной конечной точки, чем кдопидогрель (частота ее достижения составила соответственно 8,95% и 10,65% в год). Тикагрелор, по данным исследования PLATO, не увеличивал частоту кровотечений, в том числе фатальных, а также частоту переливаний крови. Очень важно, что в отличие от прасугреля (в исследовании TRITON TIMI 38), тикагрелор не увеличивал (в сравнении с клопидогрелем) частоту кровотечений, связанных с АКШ.

Исследование PLATO оказалось единственным из крупных РКИ с антиагрегантами, где удалось зафиксировать достоверные преимущества изучаемого препарата во влиянии на общую смертность больных (хотя это и не было первичной конечной точкой): этот показатель составил в группе клопидогреля 5,9%, а в группе тикагрелора – 4,5% (p<0,001). По-видимому, это было следствием высокой эффективности препарата, сочетающейся с приемлемой безопасностью. Этот факт, по мнению ряда исследователей, явно выделяет тикагрелор среди других препаратов из группы антиагрегантов и дает право рассматривать его как новый стандарт терапии больных с острой коронарной патологией [119].

Блокаторы GPIIb/IIIa рецепторов. Препараты этой группы, назначаемые внутривенно, продемонстрировали высокую степень влияния на агрегацию тромбоцитов и доказали свою роль в ряде крупных РКИ в лечении острого ИМ. Поэтому были созданы лекарственные формы этих препаратов для приема внутрь в надежде, что они будут так же эффективны при длительной профилактической терапии. Однако ни в одном из многочисленных РКИ (в которых участвовало в общей сложности около 40000 больных) не продемонстрировали преимуществ перед аспирином, а при добавлении к аспирину их эффект не отличался от плацебо. Есть основания полагать, что при длительном назначении эти препараты могут отрицательно влиять на показатели смертности.

Безопасность терапии антиагрегантами

Снижение риска ССО на фоне терапии антиагрегантами (особенно двойной антиагрегантной терапии) достигается ценой существенного повышения риска побочных явлений, в первую очередь со стороны ЖКТ. Риск этих побочных явлений (образования язв и возникновения кровотечений) существенно возрастает при одновременном назначении ряда других лекарств, в первую очередь нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), кортикостероидов, антикоагулянтов.

АСК, как и другие НПВП, способна повреждать слизистую оболочку желудка, как за счет прямого действия, так и в большей степени за счет системного эффекта. Клопидогрель и другие антиагреганты из группы тиенопиридинов обладают менее выраженным, чем АСК, повреждающим действием на слизистую оболочку желудка, однако они существенно замедляют заживление язв, вызванных другими лекарственными препаратами и H.pylori, в результате также нередко провоцируют язвенные кровотечения.

По данным РКИ, двойная антиагрегантная терапия (АСК + клопидогрель) увеличивает риск кровотечений из ЖКТ в 2-3 раза по сравнению с монотерапией АСК. Абсолютный риск кровотечения из ЖКТ на фоне двойной антиагретантной терапии оценивается в интервале 0,6 - 2,0% [115,120]. Данные о влиянии кровотечений, вызванных антиагрегантами (в том числе двойной антиагрегантной терапией), на показатели смертности немногочисленны. По данным нескольких РКИ, использовавших разные протоколы и отличавшихся по длительности лечения антиагрегантами, риск смерти от кровотечения колебался от 0 до 0,3% [120]. Дополнительный анализ исследования VALIANT оценил риск смерти от кровотечения как 2,5, при этом само кровотечение являлось достоверными предиктором смерти [121]. Все это свидетельствует о том, что предупреждение кровотечения, как и предупреждение тромбоза, должно являться целью лечения таких больных, соответственно оценка риска кровотечений должна являться необходимым компонентом их обследования.

Факторы риска кровотечений из ЖКТ на фоне терапии антиагрегантами. Риск побочных действий АСК со стороны ЖКТ находится в прямой зависимости от дозы препарата, поэтому ее надо назначать в минимальных дозах, обладающих доказанным влиянием на агрегацию тромбоцитов. Применение кишечнорастворимых или буферных лекарственных форм АСК не имеет прямых доказательств их менее выраженного влияния на вероятность кровотечений из ЖКТ [122], хотя именно такие лекарственные формы использовались в ряде РКИ.

Кровотечения, как правило, возникают у больных, в анамнезе у которых регистрировались язвенные кровотечения или другие осложнения язвы желудка. Кроме того, факторами риска кровотечения являются пожилой возраст, применение антикоагулянтов, кортикостероидов, НПВП, а также инфицирование H.pylori.

Согласно современным КР обязательной задачей практического врача является оценка соотношения между пользой и риском от назначения терапии антиагрегантами [122]. Всем больным с наличием язвенного анамнеза и особенно с наличием язвенных кровотечений в анамнезе необходимо проводить тест на наличие H.pylori. В тех случаях, когда он дает положительный результат, необходима терапия, направленная на эрадикацию. Считается, что после эрадикации H.pylori частота кровотечений на фоне терапии антиагрегантами у больных с язвенным анамнезом не отличается от таковой у больных без язвенного анамнеза.

Для эрадикации H.pylori рекомендуют терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) с кларитромицином (500 мг) в сочетании либо с амоксициллином (1 г), либо с метронидазолом (500 мг). Все эти препараты назначаются 2 раза в день в течение 10-14 дней, они обеспечивает эрадикацию в 90% случаев. Метронидазолу отдают предпочтение у больных, имеющих аллергию к пенициллину [120,122].

Методы фармакологической коррекции риска кровотечений. Существуют различные подходы к фармакологической коррекции повышенного риска кровотечений при терапии антиагрегантами. Поскольку одним из главных механизмов ульцерогенного действия этих препаратов является истощение простагландинов, предлагали использовать заместительную терапию с помощью синтетических простагландинов. Так, показано, что мизопростол снижает риск токсичности НПВП. Крупных исследований, доказавших возможность использования мизопростола для уменьшения ульцерогенного действия АСК не существует, однако в небольших исследованиях, выполненных на здоровых добровольцах, было продемонстрировано, что назначение мизопростола в дозе 100 мкг в день существенно замедляет развитие эрозий при применении АСК в дозе 300 мг в день. Более широкое изучение и применение мизопростола ограничивается его собственными побочными действиями, в первую очередь диареей, часто требующей отмены терапии [122].

Сукральфат обладает способностью защищать язву и способствовать ее заживлению, а также уменьшать активность пепсина. Была продемонстрирована эффективность этого препарата в лечении язв двенадцатиперстной кишки, вызванных применением НПВП, однако он не оказался эффективным в лечении язв желудка. Поскольку существуют более эффективные методы защиты ЖКТ от действия антиагрегантов, использование сукральфата в настоящее время с этой целью не рекомендуется [122].

Степень антацидного действия обычных доз антагонистов Н2-рецепторов обычно недостаточна для предотвращения язв желудка, вызванных применением антиагрегантов. Опыт совместного применения АСК и одного из антагонистов Н2-рецепторов, ранитидина, невелик, в одном небольшом исследовании продемонстрировано, что прием ранитидина в дозе 150 мг в день существенно повышал внутрижелудочную pH и снижал вероятность внутрижелудочных кровотечений у больных, получавших АСК в дозе 300 мг в день [123].

Значительно более эффективны в предотвращении язв, вызванных антиагрегантами, препараты из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП). В эндоскопических исследованиях было показано, что ланзопразол и омепразол существенно снижают риск гастродуоденальных повреждений у больных, принимающих АСК в дозе 300 мг в сутки. Эти данные получили подтверждение в эпидемиологических исследованиях, показавших, что у больных, получающих ИПП, вероятность кровотечений из верхней части ЖКТ на фоне терапии АСК была значительно меньше, чем у больных, не получавших ИПП [122].

Согласно современным КР всем больным с язвенным анамнезом, а также больным, имеющим более одного фактора риска кровотечения (к таким факторам относят возраст старше 60 лет, одновременное назначение кортикостероидов, клинические признаки диспепсии) необходимо одновременное назначение с антиагрегантами именно ИПП [120, 122].

Резистентность к антиагрегантам. После того как АСК стала широко применяться для профилактики ССО, появились предположения, что имеется значительная индивидуальная вариабельность в выраженности ее эффекта. Тот факт, что у многих больных, получавших АСК, все равно развивались ССО, связанные с тромбозом, дал повод выделять больных, нечувствительных, или резистентных к АСК. Универсального определения резистентности к АСК не существует, в первую очередь из-за отсутствия единого метода оценки действия антиагрегантов. В последнее время предложены лабораторные критерии резистентности к АСК, основанные на оценке агрегации тромбоцитов. Предложена специальная стандартизованная методика «VerifyNow-Aspirin», позволяющая быстро выявить резистентность к АСК.

Частота резистентности к АСК значительно варьирует по данным разных исследований (от 2 до 28%) [124]. Причины резистентности к АСК многообразны, среди них чаще всего отмечают генетические особенности (полиморфизм гена), прием препаратов, конкурирующих с АСК за связь с COX-1-рецепторами (в первую очередь НПВП), снижение абсорбции АСК в желудке вследствие приема ряда препаратов (в частности, ИПП) или возрастных особенностей, ускоренный цикл превращения тромбоцитов (например, в ответ на стрессовые ситуации) и др. [125]. Более простыми причинами резистентности к АСК представляются ее назначение в неадекватных дозах, а также низкая приверженность к терапии со стороны больного. Есть мнение (правда, не имеющее строгого подтверждения), что прием кишечнорастворимых форм АСК повышает риск резистентности к препарату. В ряде анализов пытались продемонстрировать, что резистентность к АСК ассоциируется с худшим прогнозом заболевания, хотя строгих доказательств этому в виде проспективных рандомизированных исследований нет.

В многочисленных работах обсуждаются способы устранения резистентности к АСК. Большинство из них являются декларативными и не опираются на строгие доказательства. Так, отмечают, что коррекция основных факторов риска (курения, артериальной гипертонии, нарушений липидного обмена), а также адекватное лечение сопутствующих заболеваний способно улучшить чувствительность к терапии АСК. Предлагается также увеличивать дозу АСК, однако этот подход опять же не имеет строгих доказательств эффективности, кроме того, он не может считаться безопасным, в первую очередь у больных с сердечной недостаточностью, диабетом, ревматическими заболеваниями [125].

Намного более оправданным и перспективным (а теперь и доказанным) является другой подход: комбинированное назначение АСК и других препаратов,– антиагрегантов другого, чем АСК, механизма действия или/и антикоагулянтов. В большинстве исследований с тиенопиридинами, доказавших их положительное влияние на вероятность сердечно-сосудистых осложнений, эти препараты добавлялись именно к АСК, т.е. использовалась двойная антиагрегантная терапия (в частности, АСК в комбинации с клопидогрелем) [116-119,126], ставшая после проведения этих исследований стандартом терапии больных с высоким риском тромбозов.

Однако и двойная антиагрегантная терапия, как оказалось, далеко не всегда решает все проблемы профилактики тромбозов. У определенной части больных тромботические осложнения возникают несмотря и на совместную терапию АСК и клопидогрелем. Это является следствием того, что эффект клопидогреля (как и аспирина) подвержен значительной индивидуальной вариабельности. Причину сниженной эффективности этого препарата видят в недостаточном ингибировании P2Y12 – рецепторов тромбоцитов. Это может быть следствием ряда факторов, одним из них является так называемый полиморфизм гена, кодирующего синтез фермента, превращающего клопидогрель (CYP2C19) в его активный метаболит. Такой плохо функционирующий ген стали называть CYP2C19*2. У людей с генетическим полиморфизмом клопидогрель значительно хуже превращается в печени, по одной из теорий именно у таких людей возникают в первую очередь тромботические осложнения.

Этот факт не имеет пока строгих подтверждений, однако, по данным нескольких когортных исследований, генетический вариант CYP2C19*2 был основным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз у больных, получавших клопидогрель [127]. Это же было подтверждено и в субисследовании TRITON-TIMI 38, где было отмечено увеличение риска серьезных сердечно-сосудистых событий у больных с CYP2C19*2 полиморфизмом, получающих клопидогрель (на 53% по сравнению с больными без полиморфизма) [128]. Все эти результаты вызвали очень большие дискуссии среди ученых и побудили к действиям, направленным на решение проблемы.

В конце июля 2010 г. Американской ассоциацией кардиологов был распространен документ, комментирующий решение FDA о внесении изменений в инструкцию по применению клопидогреля, предупреждающих о возможности неэффективного лечения препаратом [129]. В этом документе констатируются многочисленные свидетельства неэффективности терапии клопидогрелем, анализируются возможные причины это-

го явления и рассматриваются возможные пути преодоления неэффективности двойной антиагрегантной терапии.

Одним из возможных путей является проведение генотипирования у всех больных, которым назначается клопидогрель, с целью выявления лиц, плохо реагирующих на прием этого препарата. Однако предсказательная точность такого теста в настоящее время не ясна. Кроме того, генотипирование не решит проблему еще и потому, что генетический полиморфизм определяет далеко не все случаи нечувствительности к клопидогрелю (по мнению некоторых авторов, этим объясняется не более 12-20% случаев нечувствительности к препарату), некоторые же считают, что оно вообще не имеет клинической значимости [130].

Еще один путь преодоления резистентности к клопидогрелю заключается в использовании его увеличенных доз (как нагрузочных, так и ежедневных). В исследовании CURRENT-OASIS 7 у 25086 больных с острым коронарным синдромом (ОКС), которым планировалось выполнение ангиопластики со стентированием, сравнивали эффективность и безопасность обычной дозы клопидогреля (300 мг в первый день, затем 75 мг в день) с повышенной дозой этого препарата (600 мг в первый день, 150 мг со 2-го по 7-й день, затем 75 мг в день) [131]. Кроме того, сравнивали эффективность и безопасность АСК в небольшой дозе (75-100 мг) и в повышенной дозе (300-325 мг). Наблюдение продолжалось в течение 30 дней, первичной конечной точкой были сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт. Повышенная доза клопидогреля снижала вероятность развития первичной конечной точки (коэффициент риска 0,86), однако эффект находился на грани статистической достоверности (p=0,039). Доза аспирина не влияла на вероятность развития первичной конечной точки. Вероятность серьезных кровотечений была существенно выше при применении высокой дозы клопидогреля (коэффициент риска 1,41), причем достоверность этого была весьма высока (p=0,009). Таким образом, очевидно, что увеличение дозы клопидогреля способно дать определенный эффект в отношении предупреждения резистентности к препарату, однако этот эффект будет весьма скромным и, кроме того, сопряжен с увеличением риска кровотечений.

Определенный эффект в отношении предупреждения резистентности к антиагрегантной терапии можно получить путем замены клопидогреля на современные антиагреганты. Дополнительный анализ результатов исследования TRITON-TIMI 38 показал, что действие прасугреля на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений в значительно меньшей степени зависит от полиморфизма гена CYP2C19, чем действие клопидогреля [128]. Наконец, дополнительный анализ исследования PLATO продемонстрировал, что действие тикагрелора (в отличие от клопидогреля) вообще не зависит от генетического полиморфизма [130].

Таким образом, вопрос о роли генетического полиморфизма в развитии резистентности к клопидогрелю (и другим антиагрегантам) остается неясным. Еще менее ясна клиническая значимость этой проблемы. На сегодняшний день вряд ли есть основания широко использовать генотипирование для предсказания клинического эффекта. Совершенно очевидно также, что даже если генетическая резистентность к клопидогрелю и существует, не она определяет большинство случаев неэффективности этого препарата хотя бы потому, что тикагрелор, эффект которого по определению не зависит от генетического полиморфизма (тикагрелор не является пролекарством в отличие от клопидогреля и прасугреля), предупреждает далеко не все случаи тромбоза (хотя и более эффективен в этом отношении, чем клопидогрель).

На сегодняшний день главным является соблюдение современных КР, четко определяющих больных, нуждающихся в терапии антиагрегантами вообще и в двойной антиагрегантной терапии в частности. Какие из существующих ныне препаратов - клопидогрель или более новые прасугрель и тикагрелор, уже появившиеся или появляющиеся на рынке - займут место основного компонента двойной антиагрегантной терапии, покажут данные реальной клинической практики.

Нежелательное взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Выше отмечалось, что антагонисты Н2 рецепторов и особенно ИПП способны уменьшить вероятность возникновения кровотечений из ЖКТ у больных с их высоким риском (в первую очередь у больных с язвенным анамнезом). Существует, однако, вероятность, что ИПП, в первую очередь омепразол, могут вступать в фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие с клопидогрелем и ослаблять его антиагрегантное действие. Такие данные были получены в исследованиях in vitro, а также в нескольких небольших исследованиях (в том числе наблюдательных), однако неожиданно быстро нашли отражение в некоторых регуляторных документах, в частности в инструкциях по применению клопидогреля, предупреждавших о нежелательности его совместного применения с ИПП, особенно с омепразолом [122].

Данные крупных РКИ, однако, не подтвердили этого факта или, во всяком случае, поставили под сомнение его клиническую значимость. В исследовании COGENT (использовавался двойной слепой, контролируемый плацебо метод), в котором участвовал 3761 больной (с ОКС или перенесшие стентирование коронарных артерий), сравнивали эффективность и безопасность терапии клопидогрелем в сочетании и без сочетания с омепразолом. Все больные получали также АСК. Между двумя группами не было выявлено различий в частоте комбинированной первичной конечной точки (ИМ, инсульт, инвазивные кардиологические вмешательства, смерть от сердечно-сосудистых причин), частота же кровотечений из ЖКТ была несколько реже у больных, получавших комбинацию клопидогреля с омепразолом. Необходимо, отметить, однако, что исследование COGENT было прервано досрочно, общее количество зарегистрированных в нем сердечно-сосудистых событий за счет этого оказалось меньше, чем ожидалось [132].

Недавно опубликованные результаты наблюдения за больными Французского регистра больных, перенесших острый ИМ с подъемом и без подъема

сегмента ST, продемонстрировали безопасность совместного применения клопидогреля и ИПП, в частности омепразола, у больных с повышенным риском кровотечений. Было продемонстрировано, что полиморфизм гена CYP 2C19, ответственного за метаболизм клопидогреля, не оказывает влияние на взаимодействие между клопидогрелем и ИПП [133]. Эти данные, однако, не исключают возможность некоторого ослабления антитромбоцитароного эффекта клопидогреля при сочетании его с омепразолом in vitro, однако свидетельствуют, что это взаимодействие не является опасным для больного [134].

Последние КР, изданные совместно тремя медицинскими сообществами - Американской коллегией кардиологов, Американской ассоциацией сердца и Американской коллегией гастроэнтерологов отмечают противоречивость данных фармакодинамических и небольших клинических исследований относительно возможности взаимодействия между клопидогрелем и ИПП. КР отмечают, что у больных с повышенным риском кровотечений из ЖКТ есть все основания при проведении двойной антиагрегантной терапии одновременно использовать ИПП, в частности, омепразол. У больных с невысоким риском кровотечений вместо ИПП предлагается использовать препараты-блокаторы Н2-рецепторов. Документ еще раз отмечает, что прекращение антитромбоцитароной терапии из-за возникновения кровотечения из ЖКТ значительно увеличивает риск серьезных сердечно-сосудистых событий [120].

Отмена терапии антиагрегантами. Прекращение двойной антиагрегантной терапии вскоре после установки стента значительно увеличивает риск тромбоза в области стента, особенно если использовался стент с лекарственным покрытием.

Если двойную терапию антиагрегантами прекращают по клиническим показаниям (например, необходимость экстренного хирургического вмешательства, развития выраженного кровотечения и т.д.), то следует иметь в виду, что никакой альтернативы такой терапии, способной предупредить образование тромбозов, не существует. В связи с этим современные клинические рекомендации категорически не приветствуют отмену двойной антиагрегантной терапии в течение 1 года после острого коронарного синдрома и допускают ее лишь при угрожающих жизни кровотечениях или неотложных хирургических вмешательствах [120,122].

На сегодняшний день нет подтверждений тому, что назначение других антиагрегантов вместо АСК при развившемся язвенном кровотечении позволит уменьшить риск повторного кровотечения. Существует фактически лишь одно исследование, в котором изучалась возможность продолжения терапии антиагрегантами после того, как кровотечение уже возникло. В него было включено 113 больных, получавших АСК вследствие наличия цереброваскулярных или сердечно-сосудистых заболеваний, у которых развилось язвенное кровотечение, подтвержденное данными эндоскопии. После этого они были рандомизированы на 2 группы: продолжавшие получать АСК в дозе 80 мг (основная группа) или получавшие плацебо (контрольная группа). Все больные получали внутривенную инфузию ИПП в течение 72 ч, затем стандартные дозы этих препаратов внутрь в течение 8 недель. Конечными точками исследования были развитие повторного язвенного кровотечения в течение ближайших 30 дней или общая смертность. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, язвенному анамнезу, частоте назначения НПВП. За время наблюдения повторное язвенное кровотечение развилось у 18,9% больных основной группы и 10,9% больных контрольной группы (p=0,25). В 1-й группе умер лишь 1 больной (1,7%), во второй - 8 больных (14,5%), из них 5 - от сердечно-сосудистых событий, 2 - от повторного кровотечения, 1 - от пневмонии. Результаты этого исследования свидетельствуют, что прекращение приема АСК из-за развившегося язвенного кровотечения способствует достоверному увеличению общей смертности.

Согласно современным КР, решение прекратить прием антиагрегантов вследствие язвенного кровотечения принимается только на индивидуальной основе, при приеме во внимание сердечно-сосудистого риска и потенциальной опасности возникшего кровотечения. Следует помнить, что нарушения гемодинамики и гемостаза, вызванные кровотечением, еще больше увеличивают риск тромбоза в отсутствие терапии антиагрегантами [120,122].

Авторы современных КР однозначно настаивают на том, что все больные, перенесшие ОКС (нестабильную стенокардию или ИМбпST), должны обязательно получать двойную антиагрегантную терапию **(класс рекомендаций I, уровень доказательств А)**, одним из компонентов которой является АСК, а другим — один из тиенопиридинов (клопидогрель или прасугрель), а в дальнейшем, по-видимому, тикагрелор (когда он будет зарегистрирован в России по соответствующим показаниям). Этот же принцип должен быть распространен и на всех больных, перенесших ИМST, хотя класс рекомендаций и уровень доказательств в этом случае несколько ниже **(класс рекомендаций IIa, уровень доказательств С)**. АСК назначается в дозе 75-100 мг в день, клопидогрель – в дозе 75 мг в день (после приеме нагрузочной дозы в 300 мг). В дальнейшем, после регистрации в России по соответствующим показаниям, возможно будет использовать прасугрель в дозе 10 мг (после применения нагрузочной дозы 60 мг) [110,135].

При использовании клопидогреля врач должен предусматривать возможность неэффективности терапии этим препаратом в отношении предупреждения тромбообразования, в первую очередь вследствие генетических особенностей у конкретного пациента. Однако возможности выявления генетически детерминированной устойчивости к клопидогрелю в настоящее время ограничены.

Необходимая продолжительность двойной антиагрегантной терапии в настоящее время не известна, однако она не должна быть меньше 1 года. По-видимому, у больных с высоким риском тромбоза она должна продолжаться значительно дольше, то же относится и к больным, которым были имплантированы стенты с лекарственным покрытием, однако никаких сведений о том, сколько конкретно должна продолжаться двойная

антиагрегантная терапия у таких больных, в настоящее время нет. Терапия АСК должна продолжаться неограниченно долго.

При наличии специальных показаний (мерцательная аритмия, наличие тромба в левом желудочке) в добавление к АСК назначаются непрямые антикоагулянты (в первую очередь варфарин). У больных с очень высоким риском тромбоэмболических осложнений возможно сочетание двойной антиагрегантной терапии и непрямых антикоагулянтов.

Очевидно, что терапия антиагрегантами (особенно двойная) содержит в себе риск развития кровотечений, в том числе серьезных, представляющих опасность для жизни. Врач в каждом конкретном случае должен сопоставлять пользу и риск от назначенной терапии и прилагать все усилия для снижения риска побочных действий. У больных с высоким риском кровотечений, по-видимому, обязательным является назначение ИПП.

Гиполипидемическая терапия после ИМ

Снижение уровня холестерина и, в частности, холестерина ЛНП считается на сегодняшний день одним из решающих факторов улучшения прогноза жизни больных ИБС вообще и перенесших ИМ в частности.

Статины. Эта группа препаратов считается наиболее эффективной и обладающей наибольшими доказательствами в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС. Основным аргументом в пользу их широкого использования у больных ИБС послужило исследование 4S [85], в которое включались больные со стабильно протекающей ИБС, среди которых было много ранее перенесших ИМ (более чем за 6 месяцев до включения в исследование). Исследование 4S – одно из немногих, выполненных со статинами, в котором первичной конечной точкой была общая смертность больных. В него было включено 4444 пациента с существенно повышенным уровнем общего ХС (5,5-8,0 ммоль/л). Длительное назначение симвастатина (в дозах 10-40 мг, средний срок наблюдения 5,4 лет) привело к достоверному снижению общей смертности (по сравнению с плацебо): в группе симвастатина умерли 182 больных (8%), а в групе плацебо – 256 (12%). Относительный риск смерти в группе симвастатина составил 0,7 (p=0,0003). Снижение смертности наблюдалось за счет снижения сердечно-сосудистых смертей, в первую очередь от ИМ. Применение симвастаиина не увеличивало смертность, не связанную с сердечно-сосудистыми причинами. Под влиянием симвастатина уровень ХС ЛНП снизился в среднем на 35%.

В исследования CARE [136] и LIPID [137] включались больные, перенесшие ИМ. В исследовании CARE 4159 больным, перенесшим ИМ более 3 месяцев назад, с уровнем ХС ЛНП в интервале 3,0-4,5 ммоль/л, назначали либо правастатин в дозе 40 мг, либо плацебо. Наблюдение продолжалось в среднем 5 лет. Первичной конечной точкой была сердечно-сосудистая смерть или нефатальный ИМ. Частота первичной конечной точки составила 10,2% в группе правастатина и 13,2% в группе плацебо, снижение относительного риска на 24% было статистически достоверным (p=0,003). Уровень ХС ЛНП под влиянием правастатина снизился на 32% (с 3,6 до 2,5 ммоль/л). Эффект препарата в отношении снижения вероятности сердечно-сосудистых событий был тем больше, чем выше были исходные значения ХС ЛНП.

В исследование LIPID было включено 9014 больных, перенесших ИМ или нестабильную стенокардию за 3-36 месяцев до включения в исследование. Исходный уровень общего холестерина колебался в достаточно широких пределах – от 4 до 7 ммоль/л. Больным назначали правастатин в дозе 40 мг или плацебо. Средний срок наблюдения составил 6,1 года. Первичной конечной точкой была смерть от ИБС. За время наблюдения первичная конечная точка была достигнута у 6,4% больных, получавших правастатин и у 8,3%, получавших плацебо. Снижение относительного риска на 24% было высокодостоверным (p<0,001). Одновременно были выявлены существенные различия в общей смертности больных: она составила 11,0% в группе правастатина и 14,1% в группе плацебо (p<0,001).

Таким образом, 3 названные выше РКИ – 4S, CARE и LIPID достаточно убедительно продемонстрировали, что длительная (около 5 лет) терапия статинами больных, перенесших ИМ и имеющих повышенный уровень ХС ЛНП, способна существенно улучшить прогноз их жизни, в первую очередь за счет снижения вероятности смерти от ССО. Два из этих трех исследований продемонстрировали и снижение общей смертности.

После проведения этих исследований оставались неясными вопросы о том, в какие сроки начинать терапию статинами, возможно ли с помощью максимально рано начатой терапии этими препаратами еще более улучшить прогноз жизни больных. Также оставалось неясным, можно ли с помощью статинов улучшить прогноз жизни больных при нормальном или незначительно повышенном уровне холестерина.

В исследование MIRACLE были включены 3086 больных с нестабильной стенокардией или ИМбпST, терапия статинами (аторвастатином 80 мг) начиналась в самые ранние сроки (через 24-96 ч после госпитализации) [126]. Наблюдение было недлительным (16-18 недель). Исходный уровень общего ХС не должен был превышать 7 ммоль/л. Комбинированной первичной конечной точкой были смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с последующей реанимацией, возобновление симптомов ишемии миокарда, требующее госпитализации.

Достижение первичной конечной точки зафиксировано у 228 больных (14,8%) основной группы и у 269 больных (17,4%) контрольной группы. Снижение относительного риска на 17,4% находилось на грани статистической значимости (p=0,048). Достоверных различий в частоте смерти, нефатального ИМ и остановки сердца между основной и контрольной группами зафиксировано не было, несмотря на существенные различия между основной и контрольной группами в уровне холестерина. Относительно скромный

результат такой интенсивной терапии статинами, по-видимому, свидетельствует об отсутствии существенных преимуществ раннего начала терапии статинами. Возможно также, что срок наблюдения в исследовании MIRACLE был недостаточен для того, чтобы преимущества раннего начала терапии статинами проявились в достаточной степени. В исследовании MIRACLE не было группы, в которой терапия статинами начиналась бы в более поздние сроки, поэтому ответить на вопрос о преимуществах раннего начала терапии статинами это исследование не смогло.

Ответ на поставленный вопрос могло бы дать исследование "A to Z", задачей которого как раз и было сравнить результаты раннего и отсроченного начала терапии статинами при ОКС [138]. В это исследование были включены 4497 больных с ОКС. Комбинированная первичная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ, повторную госпитализацию по поводу ОКС и инсульта. Срок наблюдения в этом исследовании составил в среднем 721 день. Больные основной группы получали раннее интенсивное лечение симвастатином – 40 мг в день, через 1 месяц 80 мг в день. Больные контрольной группы в течение 4 месяцов получали плацебо, затем симвастатин 20 мг в день. Несмотря на существенные различия между группами в уровне липидов (через 2 года уровень ХС ЛНП в основной и контрольной группах составил соответственно 66 и 81 мг/дл, $p<0,001$), была отмечена лишь тенденция к снижению частоты первичной конечной точки (14,4% и 16,7%, $p=0,14$), что не позволило сделать вывод о преимуществах раннего начала терапии статинами.

Намного более убедительные результат в отношении тактики назначения статинов в остром периоде ИМ были получены в исследовании PROVE-IT – TIMI 22 [139]. В нем сравнивали две тактики назначения статинов у больных, госпитализированных по поводу нестабильной стенокардии или ИМ (как ИМST, так и ИМбпST). В это исследование были включены 4162 больных, которым в течение первых 10 дней начинали терапию либо правастатином (40 мг) либо аторвастатином (80 мг). Первичной конечной точкой была смерть от любых причин, ИМ, госпитализация в связи с нестабильной стенокардией, процедуры реваскуляризации миокарда, мозговой инсульт. Срок наблюдения составил в среднем 2 года. Исходный уровень ХС ЛНП был практически нормальным (2,7 ммоль/л), возможно, вследствие того, что часть больных (около 25%) до включения в исследования уже принимала статины. Интенсивное лечение статинами (аторвастатин 80 мг) способствовало уменьшению вероятности первичной конечной точки по сравнению с традиционным их назначением (правастатин 40 мг) – 22,4% и 26,3%, соответственно. Снижение риска первичной конечной точки на 16% под влиянием интенсивной терапии статинами было статистически достоверным ($p=0,005$). В группе, получавшей интенсивную терапию статинами, уровень ХС ЛНП снизился в среднем до 1,6 ммоль/л, в группе традиционной терапии он практически не изменился по сравнению с исходными значениями.

Исследование PROVE-IT – TIMI 22 доказало пользу более интенсивной терапии статинами, начатую в ранние сроки после появления заболевания, но в целом не решило вопрос, в какие конкретно сроки после возникновения ИМ или ОКС следует начинать терапию.

Достаточно интенсивно обсуждается вопрос, каким именно статинам отдавать предпочтение у больных, перенесших острый ИМ. Хотя прямых сравнений между разными препаратами из этой группы не проводилось, по-видимому все же в первую очередь надо отдавать предпочтение тем, с которыми проводились такие исследования и которые доказали свое действие именно в этой ситуации. Таким препаратом, как следует из сказанного выше, является аторвастатин (исследования MIRACLE, PROVE-IT-TIMI 22).

Специальных исследований с гиполипидемическими препаратами других групп после перенесенного ИМ не проводилось.

Современные КР указывают на то, что все больные, перенесшие острый ИМ или нестабильную стенокардию, должны в дополнение к гиполипидемической диете получать терапию статинами [110]. Целью такой терапии должно быть достижение целевых уровней холестерина ЛНП менее 2,5 ммоль/л, у больных с высоким риском осложнений – до 1,6 ммоль/л **(класс рекомендаций I, уровень доказательств А)**.

При непереносимости статинов рекомендуют назначать фибраты или препараты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, особенно в тех случаях, когда повышен уровень триглицеридов (более 1,7 ммоль/л) и/или снижен уровень ХС ЛВП (менее 1,0 ммоль/л), эта рекомендация относится к **классу IIa и имеет уровень доказательства В**. Однако специальной лекарственной терапии (если больной переносит статины) при повышении уровня триглицеридов (более 1,7 ммоль/л) и/или сниженном уровне ХС ЛВП не требуется, рекомендуется диета, повышение физической активности, отказ от курения **(класс рекомендаций I, уровень доказательств В)**. В американских рекомендациях дополнительно отмечается, что при значительно повышенном уровне триглицеридов (более 5,5 ммоль/л), независимо от уровня ХС ЛНП и ХС ЛВП, назначается терапия никотиновой кислотой или фибратами [140].

Комбинированная гиполипидемическая терапия

Обычно комбинированная гиполипидемическая терапия проводится при выраженных гиперлипидемиях, когда монотерапия не позволяет достичь целевых значений уровня ХС ЛНП или ТГ. Сочетание относительно небольших доз двух препаратов с различным механизмом действия не только оказывается более эффективным, но и лучше переносится, чем прием высоких доз одного препарата.

Однако в настоящее время практически нет данных крупных рандомизированных клинических исследований, которые бы доказали эффективность комбинированной гиполипидемической терапии в качестве средства первичной и вторичной профилактики. Поэтому основным пока-

занием к назначению комбинированной гиполипидемической терапии является повышение ее эффективности для достижения целевого уровня ХС ЛНП при недостаточной эффективности монотерапии (в первую очередь статинами).

Статины + фибраты. Комбинированная терапия статинами и фибратами – одна из наиболее эффективных мер контроля липидов при выраженной гипертриглицеридемии. В плацебо-контролируемом исследовании FIELD (5 лет, пациенты с СД2 и ГЛП) было показано положительное влияние терапии фенофибратом на микроциркуляцию и, как следствие, на вторичные конечные точки - частоту развития микрососудистых осложнений СД (достоверное снижение количества ампутаций на 47%, потребности в лазерном лечении диабетической ретинопатии на 30%, микроальбуминурии - на 15 [41]. Однако фенофибрат не повлиял на частоту возникновения первичной конечной точки (смертность от ИБС или возникновение нефатального ИМ), возможно, из-за того, что в контрольной группе существенно большая часть больных (в сравнении с основной группой) получала статины. В литературе есть также сообщения об успешном использовании комбинации розувастатина и фенофибрата [141]. Современные клинические рекомендации у больных с СД рекомендуют в первую очередь использовать статины (в первую очередь на основании результатов исследования CARDS) для достижения целевых цифр холестерина ЛНП, а при наличии также повышенного уровня триглицеридов и сниженного уровня ЛВП – в дополнение к ним фибраты. При комбинации статинов и фибратов среди последних препаратов преимущество отдается фенофибрату, так как риск развития миопатий при использовании этого препарата значительно ниже, чем при назначении гемфиброзила.

Статины + ниацин. Комбинация никотиновой кислоты с различными гиполипидемическими препаратами хорошо изучена в нескольких контролируемых исследованиях (HATS [142], ARBITER II [143]) по оценке ее влияния на атеросклероз. В исследовании HATS с применением комбинированной терапии симвастатином 10-20 мг и ниацина 1г/сут в течение трех лет было выявлено замедление прогрессирования атеросклероза по данным повторной количественной ангиографии, снижение риска смерти, ИМ, инсульта и необходимости в операциях реваскуляризации. В исследование ARBITER II ниацин замедленного высвобождения 1000 мг, добавленный к терапии статинами в течение 1 года привел к повышению уровня ХС ЛВП на 46% и замедлению прогрессирования атеросклероза по показателю толщина комплекса интима/медия (ТКИМ). Следует все же отметить, что на сегодняшний день недостаточно убедительных данных для того, чтобы рекомендовать использование комбинации статинов с никотиновой кислотой в широкой клинической практике.

Статины + эзетимиб. В ряде клинических исследований была доказана способность комбинации эзетимиба со статинами значительно повышать эффективность гиполипидемической терапии и достижение целевых значений ХС ЛНП [144]. В целом, добавление эзетимиба к текущей терапии статинами позволяет получить дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 25-30%, что сопоставимо с монотерапией высокими дозами статинов. Однако, несмотря на выраженное снижение уровня атерогенных липопротеинов, эзетимиб ни в виде монотерапии, ни в комбинации со статинами не снижал риск развития ССО и смертность от них (исследования ENHANCE, SEAS, IMPROVE-IT) [43,145,146]. В исследовании ARBITER 6-HALTS у больных ИБС сравнивался эффект добавления к терапии статинами эзетимиба (10мг в день) или лекарственной формы никотиновой кислоты пролонгированного действия (2 г в день). Добавление эзетимиба никак не влияло на толщину интима/медиа сонных артерий (как и в исследовании ENHANCE), тогда как добавление никотиновой кислоты вызывало отчетливое уменьшение этого показателя. Таким образом, эзетимиб может быть рекомендован для использования в комбинации со статинами, если уровень ХС ЛНП остается высоким (более 2,0 ммоль/л) на фоне максимальных доз статинов (симвастатин, аторвастатин 80 мг/сут.) или отмечается плохая переносимость высоких доз статинов [147].

Статины + секвестранты желчных кислот. Комбинация статинов с секвестрантами желчных кислот являлась стандартом в лечении больных с семейными гиперлипидемиями в 80-90-е годы прошлого века, поскольку в ряде исследований была доказана способность данной комбинации замедлять развитие коронарного атеросклероза (CLAS I-II, FATS) [148,149]. В среднем за 2 года интенсивной комбинированной терапии удалось добиться регрессии атеросклероза в коронарных артериях у 18% пациентов, в то время как в контрольных группах регрессия встречалась в два раза реже. В научной литературе есть указание на успешное применение комбинированной терапии холестирамина с правастатином, ловастатина с колестиполом. В настоящее время комбинация секвестрантов ЖК со статинами применяется все реже — в комбинации со статинами у больных с высокой ГЛП (ОХС >7-8 ммоль/л). В РФ секвестранты ЖК не зарегистрированы, но ожидается, что вскоре будет зарегистрирован колесевелам, который обладает лучшей переносимостью по сравнению с другими препаратами этого класса, поэтому чаще применяется в комбинированной терапии со статинами. Так, было показано, что комбинация колесевелама в дозе 3,8 г с симвастатином в дозе 10 мг снижала уровень ХС ЛНП на 42%.

Ниацин + секвестранты желчных кислот. В исследованиях CLAS I и II с ангиографическими конечными точками в группе пациентов, принимавших ниацин с колестиполом, наблюдали регрессию атеросклероза или стабилизацию атером в коронарных артериях, в отличие от плацебо.

Фибраты + эзетимиб. К настоящему времени нет данных по влиянию данной комбинации на прогноз ССЗ. Есть данные, что комбинация Виторина (Эзетимиб 10/симвастатин 20 мг) с фенофибратом 160 мг позволяет снизить уровень ТГ до 50%, ХС ЛНП - на 45,8%, и повысить уровень ХС ЛВП на 18,7% [150].

Фибраты + секвестранты желчных кислот. Данная комбинация используется в настоящее время редко из-за проблем с переносимостью, однако ее способность замедлять прогрессирова-

ние коронарного атеросклероза была доказана в исследовании USSF SCOR (колестипол 15-30 г + никотиновая к-та 1,5-7,5 г, ловастатин 40-60 мг). За 2 года интенсивной комбинированной терапии удалось добиться регресса выраженности атеросклероза в коронарных артериях у 18% пациентов (в 2 раза чаще, чем в контрольных группах). Наоборот, частота прогрессирования была больше в контрольной группе (44% и 29%) соответственно [147].

Комбинации фибраты + ниацин и ниацин + секвестранты желчных кислот в настоящее время практически не используются из-за высокого риска развития побочных эффектов.

Контроль безопасности длительной гиполипидемической терапии

Прием гиполипидемических препаратов, как и любых лекарственных средств, сопряжен с риском развития нежелательных явлений, однако показано, что польза от снижения атерогенных липопротенов значительно превышает риск развития побочных эффектов.

1. Статины

Результаты двух крупных мета-анализов [36,37] подтвердили, что длительное применение статинов относительно безопасно, поскольку не были выявлены серьезные побочные действия статинов, препятствующие их массовому применению, не обнаружена связь с повышением вероятности онкологических заболеваний.

Миопатии. По данным клинических исследований, терапия статинами представляет низкий, но реальный риск миопатии (невыраженные мышечные нарушения, такие как миалгия и слабость в мышцах, сопровождающиеся повышением уровня КФК более >10 ВПЛН) и рабдомиолиза. Рабдомиолиз является крайней степенью миопатии, характеризующейся разрушением миоцитов, резким повышением КФК > 10,000 МЕ/л или ТКФК > 10 ВПЛН, миоглобина, миоглобинурией, развитием острой почечной недостаточности. Вероятность развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается с увеличением дозы статина. Причина развития миопатии при проведении терапии статинами не известна. Из возможных механизмов обсуждают снижение содержания ХС в мембране миоцитов. К факторам, которые увеличивают риск статин-индуцированной миопатии относятся пожилой возраст, женский пол, почечная недостаточность, печеночная дисфункция, гипотиреоз, диета (грейпфрутовый сок при приеме лова-, симва-, аторвастатина), высокая биодоступность статинов, системная экспозиция, липофильность, низкая связываемость с белками плазмы, взаимодействие с препаратами, метаболизирующимися с помощью CYP 450 (изоформа 3A4), в том числе гемфиброзилом. Причиной повышения активности КФК могут служить повреждения скелетной мускулатуры (интенсивная физическая нагрузка накануне, внутримышечные инъекции, полимиозит, мышечные дистрофии, травмы, операции), поражения миокарда (ИМ, миокардит), гипотиреоз, застойная сердечная недостаточность.

Если у больного появились перечисленные выше мышечные симптомы, следует прекратить прием статинов вне зависимости от уровня КФК и возобновить терапию только после прекращения симптомов. Если у пациента мышечные симптомы выражены слабо, а КФК превысила 5 ВПЛН, терапию статинами можно продолжать, но повторить контрольный анализ активности КФК через 2-3 месяца. При выраженном повышении КФК (более 10 ВПЛН) терапию статинами необходимо немедленно прекратить и обследовать больного на наличие рабдомиолиза (креатинин, миоглобинурия, резкая слабость) и при необходимости начать соответствующую терапию (в/в гидратация, плазмаферез, гемодиализ) [147].

Во избежание развития мышечных осложнений следует соблюдать следующие правила при назначении терапии статинами:

- Определить исходный уровень КФК у пациентов высокого риска (почечная дисфункция, болезни печени, сопутствующая лекарственная терапия, гипотиреоз, травма, инъекции, интенсивные физические нагрузки).
- Учитывать экзогенные влияния (потребление грейпфрутового сока, терапия препаратами, метаболизирующимися через систему цитохрома P-450).

Выпуск флувастатина в форме замедленного высвобождения позволяет назначать препарат вне зависимости от времени суток и обуславливают минимальную системную экспозицию (только 6% препарата поступает в системный кровоток), и, следовательно, низкий риск мышечных нежелательных явлений. Это было подтверждено результатами наблюдательного исследования PRIMO, в котором при применении высоких доз статинов мышечные нежелательные явления легкой и умеренной степени выраженности были отмечены в среднем у 10,5% пациентов, получавших правастатин, симвастатин, аторвастатин и флувастатин в высоких дозах, тогда как у пациентов, получавших флувастатин 80 мг/сут, был отмечен наименьший риск мышечных нежелательных явлений — 5,1%. В связи с высокой селективностью действия в печени и метаболизмом через изоформу 2C9 цитохрома P-450, флувастатин обладает минимальным риском межлекарственного взаимодействия и показан больным с пересаженными органами, получающими циклоспорин и другие цитостатики, пациентам с нефротическим синдромом, а также в комбинированной терапии с фибратами.

Гепатотоксичность. При терапии статинами существует дозозависимый риск повышения активности АСТ и АЛТ, однако даже при применении высоких доз это бывает редко и слабо выражено. [151]. По данным мета-анализа, повышение активности трансаминаз при терапии статинами сравнимо с плацебо. Повышение уровня билирубина – более объективный показатель повреждения печении при терапии статинами, чем гиперферментемия.

При назначении статинов необходимо исходно взять анализ крови на липидный профиль, активность, АСТ, АЛТ, КФК. Через 4-6 недель лечения следует оценить переносимость и безопасность лечения (жалобы пациента, повторный анализ крови на липиды, АСТ, АЛТ, КФК). При титровании дозы в первую очередь ориентируются на переносимость и безопасность лечения, во вторую - на достижение целевых уровней липидов. В дальнейшем при длительном приеме статинов необходимо периодически (1 раз в 3-6 мес.) контролировать параметры липидного спектра и ак-

тивность ферментов АСТ, АЛТ, КФК, билирубин (с фракциями при необходимости). Пациенты, получающие аторвастатин в дозе 80 мг/сут должны чаще (1 раз в 3 месяца) проходить контрольные обследования с целью выявления возможных побочных реакций.

Повышение уровня билирубина более важно при оценке медикаментозного повреждения печени, чем активность АЛТ, АСТ. При повышении активности трансаминаз печени более 3 ВГН необходимо повторить анализ крови и исключить такие причины гиперферментемии как прием алкоголя накануне, холелитиаз, хронический гепатит или другие первичные и вторичные заболевания печени. По данным Law M et al. (2006), повышение активности АСТ/АЛТ более 3 ВПЛН (180000 пациентов, 21 крупное исследование) при двух последовательных измерениях составило 70 случаев (0,038%) [152]. При повышении активности ферментов АЛТ, АСТ до трех верхних пределов нормы в ходе терапии статинами необходимости в их отмене нет. Необходимость регулярного контроля показателей активности ферментов печени, возможно, будет пересмотрена. По заключению экспертов NLA, при исходно повышенной активности печеночных тестов, а также при хронических заболеваниях печени, включая неалкогольный стеатогепатит, статины могут применяться без повышенного риска повреждения печени. Лишь декомпенсированный цирроз, острая печеночная недостаточность и активные заболевания печени (гепатиты) являются абсолютным противопоказанием для лечения статинами. Если появились признаки активного заболевания печени (симптомы желтухи, усталость, недомогание, летаргия), статины нужно отменить [153].

Применение статинов при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАЖБП часто встречается у пациентов с гиперлипидемией и протекает в двух формах – стеатоза печени (или жировой дистрофии печени) и неалкогольного стеатогепатита (со стойкой гиперферментемией). Причина накопления жира в печени - избыточное поступление в нее СЖК из тонкого кишечника или жировой ткани либо их активный синтез непосредственно в гепатоцитах. Следствием это процесса является чрезмерное образование в печени ЛОНП. Особая роль в патогенезе жировой болезни печени принадлежит ожирению, СД 2 типа и нарушениям липидного обмена. Атерогенная ГЛП выявляется у 50-80% больных с НАЖБП и обычно заключается в выраженной гипертриглицеридемии и повышении уровня ХС ЛОНП, а также снижении концентрации антиатерогенного ХС ЛВП.

НАЖБП в 2003 г. Американской ассоциацией клинических эндокринологов признана одним из компонентов метаболического синдрома, при котором резко повышается риск развития ИБС, поэтому у данной категории пациентов требуется проведение гиполипидемической терапии [154]. Многие пациенты с ГЛП с жировым гепатозом получают терапию статинами без побочных эффектов. В ряде исследований отмечено, что статины могут даже улучшить гистологию печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [151,155]. Согласно последним российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, пациентам высокого и очень высокого риска развития ССО со «скомпрометированной» печенью (сопутствующими заболеваниями печени и умеренной гиперферментемией) может быть рекомендована комбинированная гиполипидемическая терапия с гепатопротекторами, в том числе урсодезоксихолевой кислотой, позволяющая достичь большего гиполипидемического эффекта при хорошей переносимости лечения [147].

Статины и почки. По существующим научным данным и большому клиническому опыту применения статинов в рекомендуемых дозах статины не вызывают поражения почек. В отдельных исследованиях есть указания на нефропротективные свойства.

Статины и нервная система. Влияние статинов на центральную и периферическую нервную систему изучено в экспериментальных и клинических исследованиях, которые доказали отсутствие отрицательного влияния статинов на состояние периферической нервной системы, память и когнитивную функцию и риск геморрагического инсульта. Установлено, что при снижении уровня общего ХС до низких значений (менее 2,0 ммоль/л) пул ХС нервной ткани остается неизменным.

2. Фибраты

Фибраты обычно хорошо переносятся. Наиболее существенным побочным эффектом клофибрата является повышение литогенности желчи и увеличение заболеваемости желчнокаменной болезнью, в связи с чем его практически перестали применять. Повышение риска желчнокаменной болезни при терапии гемфиброзилом, безафибратом, ципрофибратом и фенофибратом не доказано, но такую возможность исключить нельзя. Фибраты должны использоваться с осторожностью у лиц с ХПН. У пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин рекомендовано снижение дозы фенофибрата вдвое.

Фибраты потенцируют действие антикоагулянтов и могут потенцировать действие гипогликемических средств. Дополнительная осторожность необходима при комбинированной терапии фибратами и статинами. Исключение составляет фенофибрат, в исследованиях FIELD и SAFARI его комбинация с симвастатином не вызывала большее число побочных эффектов, чем монотерапия симвастатином в группе плацебо, что связано с различным микросомальным метаболизмом фенофибрата и статинов [41,156]. Установлено, что гемфиброзил при совместном применении увеличивает концентрацию всех статинов, за исключением флувастатина. Риск миопатии/рабдомиолиза при комбинации гемфиброзила со статинами примерно в 20 раз выше, чем при использовании фенофибрата. Гемфиброзил также повышает концентрацию таких препаратов, как пиоглитазон, розиглитазон, производных сульфонилмочевины. Среди фибратов наименьшее количество неблагоприятных взаимодействий описано для фенофибрата.

Наибольший опыт по безопасности длительного применения фибратов накоплен для фенофибрата у больных с СД 2 типа в виде моно- и комбинированной терапии со статинами. В исследовании FIELD количество нежелательных собы-

тий при приеме фенофибрата не отличалось от группы плацебо.

3. Секвестранты желчных кислот

Терапия секвестрантами ЖК нередко осложняется побочными эффектами, наиболее характерными из которых являются: запоры, метеоризм, изжога, диспепсия и неприятные вкусовые ощущения. При приеме высоких доз холестирамина (24 г/сут) отмечены случаи гиперхлоремического ацидоза, тем не менее, секвестранты ЖК относятся к категории относительно безопасных препаратов, поскольку не поступают в кровоток. Колесевелам (последняя генерация секвестрантов ЖК) имеет меньшее количество побочных явлений.

Противопоказания: секвестранты ЖК абсолютно противопоказаны при III типе ГЛП, не рекомендованы для лечения больных с IV, V типом и больных с комбинированной гиперхолестеринемией (фенотип II Б), то есть во всех случаях с повышенным уровнем ТГ.

При назначении холестирамина и колестипола для предупреждения побочных эффектов рекомендуется начинать прием препаратов с малых доз 4 г/день для холестирамина и 5 г/день для колестипола, повышать дозу через 2-3 недели на 4-8 г для холестирамина и 5-10 г для колестипола. В случае возникновения запора назначают слабительные средства и рекомендуют увеличить потребление жидкости. Колесевелам хорошо переносится пациентами.

Поскольку холестирамин наряду со связыванием ЖК может также связывать в просвете кишечника лекарственные средства (препараты железа, дигоксин и L-тироксин, варфарин, гидрохлортиазид, правастатин, флувастатин и др.), рекомендуется принимать другие лекарства за два часа до приема секвестрантов ЖК. Детям, принимающим холестирамин, рекомендуется назначать препараты железа и фолиевой кислоты.

4. Никотиновая кислота

Никотиновая кислота (НК) отличается высокой частотой развития побочных эффектов. При назначении НК в терапевтических дозах проявляется ее сосудорасширяющий эффект, характеризующийся гиперемией лица, головной болью, кожным зудом, тахикардией. Вазодилатирующий эффект НК уменьшается при ее приеме во время еды, а также в сочетании с небольшими дозами аспирина, что рекомендуют использовать на практике. Побочные эффекты со стороны печени проявляются повышением активности трансаминаз (3-5% больных), в отдельных случаях возможно развитие печеночной недостаточности. Метаболические побочные эффекты включают нарушение углеводного обмена (10% пациентов), повышение уровня мочевой кислоты (5-10% пациентов). Миопатия при приеме НК встречается редко, и возможна, главным образом, при комбинированной терапии со статинами и фибратами. Следует учитывать, что прием НК может потенцировать эффект гипотензивных препаратов, нередко вызывает диспепсию и обострение язвенной болезни, приводит к повышению уровня мочевой кислоты и обострению подагры, к гипергликемии и токсическому поражению печени.

Назначение НК противопоказано при язве желудка, желудочных кровотечениях в анамнезе. Особую осторожность следует соблюдать при назначении НК пациентам с рабдомиолизом, заболеваниями печени, нестабильной стенокардией, геморрагическим диатезом в анамнезе. Относительными противопоказаниями к назначению НК являются гипотония, подагра, СД 2 типа.

До назначения НК в качестве гиполипидемического средства следует попытаться использовать все немедикаментозные методы контроля липидов: строгую диету, снижение веса тела, повышение физической активности. В начале лечения НК необходимо получить полный биохимический анализ крови, включая показатели ферментов печени, КФК, билирубина, уровней мочевой кислоты и сахара в крови. Эти показатели необходимо контролировать в течение всего периода лечения не реже 1 раза в 3-6 месяцев. Никотиновая кислота должна использоваться с осторожностью у лиц, злоупотребляющих алкоголем, у больных с нестабильной стенокардией и острым ИМ, получающих нитраты, антагонисты кальциевых каналов и бета-блокаторы.

Для минимизации побочных эффектов и повышения приверженности к лечению рекомендуется:

- начинать применение НК с малых доз (250 мг) и постепенно увеличивать дозу до 4 г с интервалом в одну неделю;
- применять аспирин для минимизации появления чувства жара и покраснения кожи;
- принимать НК только с пищей, что ведет к постепенному всасыванию НК и способствует нивелированию побочных явлений;
- не принимать НК с горячими напитками, алкоголем;
- не принимать горячий душ (ванну) вскоре после приема НК;
- начинать лечение с короткодействующих форм.

Ниацин (никотиновая кислота замедленного высвобождения) принимается по 1-2 грамма 2-3 раза в день. Для снижения риска гепатотоксичности при длительном лечении ниацин применяют в малых дозах. Нужно также принять во внимание, что комбинация никотиновой кислоты со статинами может повысить риск миопатий и рабдомиолиза.

5. Эзетимиб

Сомнения в безопасности длительной терапии эзетимибом появились после опубликования результатов исследования SEAS, в котором 1873 больных с аортальным стенозом получали либо монотерапию симвастатином, либо его комбинацию с эзетимибом, в котором комбинированная терапия позволила добиться снижения уровня ХС ЛНП на 61% (абсолютное снижение на 2 ммоль/л), снижения частоты ишемических событий на 22% (достоверной разницы между группами по первичным конечным точкам не было), но при этом в группе комбинированной терапии было несколько больше случаев рака (9,9% против 7,0% на плацебо). Отдел по клиническим и эпидемиологическим исследованиям в Оксфорде CTSU провел независимый анализ по количеству случаев рака в двух исследованиях, в которых применялась фиксированная комбинация эзетимба и статина (SEAS, IMPROVE-IT). Оказалось,

что количество выявленных случаев рака в группе активной терапии и контроля было практически одинаковым и статистически не различалось (313 в группе активного лечения и 326 случаев в группе контроля). Кроме того, не было выявлено повышения случаев какого-либо специфического рака или его локализации.

Эзетимиб не рекомендуется назначать детям, лицам с умеренной и выраженной печеночной недостаточностью. Повышение активности ферментов АСТ/АЛТ при монотерапии эзетимибом развивается в 0,5%, а в комбинации со статинами в 1,7% случаев. Монотерапия эзетимибом в редких случаях может сопровождаться головной болью, болями в животе, запором, диареей, метеоризмом, тошнотой, миалгией. Крайне редко наблюдали ангионевротический отек и сыпь (0,0001% и 0,001%, соответственно). При монотерапии эзетимибом частота гиперферментемии не различается по сравнению с плацебо (0,5% и 0,3%). При комбинированной терапии частота повышения печеночных ферментов не превышает 1,3 % , при монотерапии статинами - 0,4%. Повышение активности трансаминаз печени бывает транзиторным и проходит после отмены препарата. Клинически значимое повышение активности КФК, по данным завершенных исследований, бывает крайне редко, как при монотерапии статинами, так и в комбинации эзетимиб/статины.

Эзетимиб не взаимодействует с изоформами цитохрома Р-450. Эзетимиб не оказывает влияния на фармакокинетику дигоксина, варфарина, пероральных контрацептивов, толбутамида. Однако Эзетимиб не рекомендуется комбинировать с циклоспорином, холестирамином.

Хроническая сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность является полиэтиологичным заболеванием, однако с определенной стадии ее развития прогноз жизни мало зависит от этиологии. Обязательным условием лечения таких больных является попытка воздействовать на основное заболевание, однако это не всегда представляется возможным.

Для вторичной профилактики хронической сердечной недостаточности пытались использовать самые разнообразные препараты, однако далеко не всегда эти попытки были успешными. В настоящее время список лекарственных препаратов, способных улучшить прогноз жизни больных ХСН, представляется достаточно конкретным.

Ингибиторы АПФ

Внедрение ингибиторов АПФ в практику лечения хронической сердечной недостаточности позволило весьма значительно снизить показатели смертности и может с полным основанием рассматриваться как одно из крупнейших достижений современной кардиологии. Такой результат был продемонстрирован в ряде РКИ, проводившихся в конце 80-х - начале 90-х гг. XX века. Эффективность ингибиторов АПФ доказана при сердечной недостаточности различной степени и различной этиологии, включая недостаточность, развившуюся во время или сразу после острого инфаркта миокарда (исследования SAVE, TRACE, AIRE, SMILE - см. раздел о лечении больных, перенесших ИМ).

Первым РКИ, доказавшем влияние ингибиторов АПФ на выживаемость больных ХСН стало исследование CONSENSUS, в которое включили всего 253 больных с ХСН 4-го класса, получавших сердечные гликозиды и диуретики, к которым добавляли либо эналаприл в возрастающих дозах, либо плацебо. Через 6 месяцев общая смертность (первичная конечная точка) в группе эналаприла оказалась на 27% меньше, чем в группе плацебо (p=0,003) [157]. В исследовании SOLVD у 2569 больных ХСН 2-3-го класса также сравнивали эффективность эналаприла (начальная доза 2,5 мг в день, максимальная 20 мг в день) и плацебо. Срок наблюдения за больными составил в среднем 41,4 месяца [158]. Первичными конечными точками были общая смертность больных или госпитализация вследствие ухудшения течения сердечной недостаточности. Общая смертность в группе эналаприла составила 35,2%, в группе плацебо - 39,7%, снижение относительного риска смерти под влиянием эналаприла на 16% было статистически значимым (p=0,0036).

Все упоминавшиеся выше исследования, выполненные с ингибиторами АПФ у больных с ХСН, легли в основу КР, определивших основные правила назначения этих препаратов и предупреждение возможных неблагоприятных и побочных действий. Для того чтобы добиться максимального снижения риска осложнений и смертности, КР в первую очередь советуют назначать те конкретные препараты, которые использовались в крупных рандомизированных исследованиях, а дозы ингибиторов АПФ титровать до целевых, которые применялись в этих исследованиях. В КР Европейского общества кардиологов ингибиторами АПФ, которые возможно назначать при ХСН, являются каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл [159].

Для подтверждения гипотезы о том, что лишь целевые дозы ингибиторов АПФ благоприятно влияют на выживаемость больных, было проведено специальное исследование ATLAS [160]. В нем у 3164 больных с ХСН и фракцией выброса левого желудочка менее 30% сравнивали влияние низких (2,5-5,0 мг в день) и высоких доз (32,5-35 мг в день) доз лизиноприла на развитие осложнений ХСН в течение 45,7 месяцев. Различие в смертности (717 случаев в группе, получавшей низкие дозы и 666 случаев в группе, получавшей высокие дозы) оказалось статистически незначимым (СОР=0,92, p=0,128), однако частота достижения комбинированной конечной точки (общая смертность + госпитализация по любой причине) была существенно ниже в группе, получавшей большие дозы, чем в группе, получавшей маленькие дозы (СОР=0,88, p=0,002). Переносимость препарата и побочные действия не различались в обеих группах. Неудачу исследования объяснили невысокой смертностью в контрольной группе. Нельзя исключить, однако, что лизиноприл оказался не самым удачным препаратом для доказательства преимуществ высоких доз ингибиторов АПФ: в исследовании GISSI-3, являющегося основным в доказательной базе этого препарата (хотя в это

исследование включались больные с острым ИМ, независимо от наличия или отсутствия у них сердечной недостаточности), максимальная доза лизиноприла составляла 10 мг (Таблица 9).

Попытки доказать тот факт, что антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) имеют преимущества перед ингибиторами АПФ во влиянии на выживаемость больных ХСН, успехом не увенчались (см. раздел об АРА при ХСН).

Таким образом, ИАПФ в настоящее время рассматриваются как препараты первой линии у всех больных с наличием сердечной недостаточности при отсутствии противопоказаний к их назначению **(класс доказательств I, уровень доказательств А)**. Назначение ингибиторов АПФ способствует снижению общей смертности, частоты повторных госпитализаций, и замедляет прогрессирование сердечной недостаточности.

Как назначать ингибиторы АПФ: *Ингибиторы АПФ следует назначать всем больным с сердечной недостаточносью или бессимптомной дисфункцией ЛЖ при отсутствии противопоказаний (ангионевротический отек в анамнезе, беременность, двусторонний стеноз почечных артерий). Особое внимание требуется при существенном нарушении функции почек (креатинин более 2,5 мг/дл или 221 мкмоль/л), гиперкалиеми (калий более 5,0 ммоль/л), симптоматической гипотонии (САД< 90 мм рт.ст.). Необходимо помнить о взаимодействии с препаратами калия, задерживающими калий диуретиками, НПВП, АРА, низкосолевыми добавками с высоким содержанием калия.*

Бета-адреноблокаторы

Первоначально считалось, что БАБ противопоказаны при сердечной недостаточности, поскольку у лиц с нормальной функцией сердца они способны существенно ухудшать сократимость миокарда. Возможность и целесообразность использования БАБ при СН в значительной степени была подкреплена результатами экспериментальных исследований и данными о повышенной активности симпатической нервной системы у больных с сердечной недостаточностью. Впервые возможность положительного влияния БАБ на показатели смертности при сердечной недостаточности была продемонстрирована у больных с застойной кардиомиопатией. Оказалось, что добавление БАБ к терапии дигиталисом и диуретиками значительно улучшает выживаемость таких больных, срок наблюдения за которыми составил в среднем 5 лет [160].

В ряде относительно небольших РКИ не удалось продемонстрировать отчетливого влияния БАБ на показатели смертности больных ХСН различной этиологии (MDC - использовали метопролола тартрат [160], CIBIS - использовали бисопролол [161]. Однако в трех крупных РКИ, выполненных на рубеже XX и XXI века, была отчетливо продемонстрирована способность трех БАБ влиять на самый жесткий показатель - общую смертность больных ХСН.

В исследовании CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) включали больных с сердечной недостаточностью 3-4-го класса (NYHA) и фракцией выброса менее 35%. Назначение бисопролола (средний срок наблюдения составил 1,3 года) способствовало существенному снижению общей смертности (17% в контрольной группе и 12% в группе биспоролола, КР=0,66, p=0,0001), которая была первичной конечной точкой, а также частоты внезапной смерти [162]. В исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure) участвовал 3991 больной с ХСН 2-4-го класса (NYHA) и фракцией выброса менее 40%. Было показало, что назначение метопролола сукцината пролонгированного действия (средний срок лечения 2,4 года) достоверно уменьшало вероятность возникновения первичной конечной точки - смерти по любой причине (на 34% в сравнении с контрольной группой, p=0,0062), а также частоты внезапной смерти – на 41%, смерти вследствие прогрессирования сердечной недостаточности – на 49% [163]. Наконец в исследовании COPERNICUS, в которое включались в основном больные с выраженной сердечной недостаточностью (величина фракции выброса менее 25%), было показано, что добавление к стандартной терапии (ингибиторы АПФ и диуретики) карведилола в дозах от 3,125 до 25 мг 2 раза в день (длительность наблюдения составляла в среднем 10 месяцев) приводило к снижению риска смерти на 35% (p=0,00013) [164]. В исследовании SENIORS изучали эффективность небиволола у пожилых больных с сердечной недостаточностью, однако в нем не было продемонстрировано влияния этого препарата на показатели смертности [165].

В исследовании COMET у больных с ХСН 2-4-го класса и фракцией выброса менее 35%) сравнивали эффективность терапии двумя БАБ — карведилолом (максимальная доза 25 мг 2 раза в день) и метопролола тартратом (максимальная доза 50 мг 2 раза в день). Средняя длительность наблюдения составила 4,8 лет. Первичной конечной точкой была общая смертность больных, она составила 34% в группе карведилола и 40% в группе метопролола (p=0,0017) [166].

Таким образом, на сегодняшний день три БАБ – биспоролол, метопролола сукцинат и карведилол – имеют четкие доказательства влияния на показатели смертности у больных ХСН. Поскольку прямых сравнений между этими препаратами не проводилось, ответить на вопрос о преимуществах какого-либо из них перед другими невозможно. Тем не менее, поскольку в исследовании COPERNICUS включались наиболее тяжелые больные (фракция выброса менее 25%), именно этому препарату целесообразно отдавать предпочтение у пациентов с высокой степенью сердечной недостаточности (Таблица 8).

Согласно современным КР назначение БАБ необходимо всем больным ХСН, возникшей вследствие систолической дисфункии левого желудочка независимо от ее этиологии, а также больным, имеющим риск развития сердечной недостаточности, за исключением тех больных, которым прием БАБ противопоказан или которые не переносят их прием **(класс рекомендаций I, уровень доказательств А)**. При этом КР отмечают, что прием БАБ следует назначать сразу же, как только появились показания к их применению [167,168].

Рекомендации ориентируют врача на необходимость достижения «целевых» доз БАБ, т.е. тех доз, которые по результатам крупных рандомизированных исследований давали положительный эффект на прогноз жизни больных. Однако при сердечной недостаточности во всех случаях начинать лечение БАБ следует с минимальных доз и лишь затем, убедившись в отсутствии побочных эффектов, постепенно увеличивать дозу.

Как назначать БАБ: *Больной должен получать ингибиторы АПФ (если они не противопоказаны) и находиться в стабильносм состоянии (нет признаков выраженной задержки жидкости). Начинать терапию следует с низких доз, удваивать дозу каждые 1-2 недели, стремясь достичь целевых цифр. Следить за признаками сердечной недостаточности, задержки жидкости, брадикардии, гипотонии. При ухудшении симптомов сердечной недостаточности – увеличить дозу диуретика или ингибитора АПФ, временно снизить дозу БАБ. При появлении гипотонии – снизить дозу вазодилататоров, затем снизить при необходимости дозу БАБ. При появлении брадикардии - снизить дозу препаратов, которые могут урежать ЧСС, снизить дозу БАБ. Всегда возвращаться к подбору дозы при стабилизации состояния.*

Антагонисты рецепторов альдостерона

В исследование RALES были включены 1663 больных ХСН 3-4-го класса с фракцией выброса менее 35%, получавшие ингибиторы АПФ, петлевые диуретики и дигоксин [112]. К лечению добавляли спиронолактон - антагонист альдостерона - или плацебо, срок наблюдения составил в среднем 24 месяца. Первичной конечной точкой была общая смертность больных. В группе спиронолактона умерли 34,6% больных, в группе плацебо - 45,9% больных. Снижение риска смерти (на 70%) было статистически значимым ($p<0,001$). Современные КР рекомендуют добавлять антагонисты альдостерона к ингибиторам АПФ, бета-блокаторам и диуретикам для улучшения выживаемости и снижения смертности при выраженной сердечной недостаточности (класс 3-4) больным, недавно перенесшим инфаркт миокарда, пациентам с дисфункцией левого желудочка и признаками сердечной недостаточности или диабета.

Совсем недавно были опубликованы результаты исследования EMPHASIS-HF, в котором назначение эплеренона - селективного антагониста рецепторов альдостерона (2737 больных с ХСН 2-го класса и фракцией выброса менее 35%) в дополнение к стандартной терапии в среднем в течение 21 месяца существенно снизило вероятность достижения первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин + госпитализация по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности) - 25,9% в группе плацебо и 18,3% в группе эплеренона (COP=0,63, $p<0,001$) [169]. Есть основания полагать, что результаты исследования EMPHASIS-HF будут учтены в следующих редакциях КР и расширят спектр показаний к назначению этих препаратов.

Как назначать антагонисты рецепторов альдостерона. *Проверить уровень калия (менее 5,0 ммоль/л) и креатинина (менее 250 мкмоль/л), добавить небольшую дозу спиронолактона или эплеренона (12,5-25 мг/сут), проверить уровень калия и креатинина через 4-6 дней. Если уровень калия составляет 5,0-5,5 ммоль/л – уменьшить дозу на 50%. Если уровень калия составляет более 5,5 ммоль/л – прекратить лечение. Если через 1 мес лечения симптомы сердечной недостаточности сохраняются, а уровень калия нормальный – увеличить дозу до 50 мг в день. Проверить уровень креатинина и калия сыворотки крови через 1 нед.*

Антагонисты рецепторов ангиотензина

В середине 90-х гг. XX века на основании результатов нескольких небольших исследований появилось мнение, что антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) более эффективны, чем ингибиторы АПФ в лечении ХСН и со временем могут заменить их. Одним из поводов для таких суждений стали результаты исследования ELITE, выполненного у 722 больных ХСН и продемонстрировавшего, что лозартан лучше влиял на показатели смертности, чем каптоприл [112]. Следует заметить, что вывод о преимуществах лозартана был явно преждевременным, так как смертность в исследовании ELITE не была первичной конечной точкой (основной целью исследования было сравнение влияния этих препаратов на развитие почечной недостаточности). Проведенное вскоре исследование ELITE II (3152 больных с ХСН) не выявило никаких различий между каптоприлом и лозартаном во влиянии на общую смертность больных (которая в этом исследовании была первичной конечной точкой) [170].

Добавление вальсартана к стандартной терапии ХСН (ингибиторы АПФ, БАБ, диуретики, сердечные гликозиды) в исследовании Val-HeFT не влияло (по сравнению с плацебо) на общую смертность больных (первичная конечная точка), но снижало вероятность комбинированной конечной точки (смертность + заболеваемость) [171]. Назначение кандесартана в исследовании CHARM Alternative (проводилось у 2028 больных ХСН 2-4-го класса с фракцией выброса менее 40%, плохо переносящих ингибиторы АПФ) достоверно уменьшило вероятность достижения первичной конечной точки - смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации [172]. В исследовании CHARM Added (2548 больных с ХСН 2-4-го класса и фракцией выброса менее 40%) добавление кандесартана (по сравнению с добавлением плацебо) к терапии ингибиторами АПФ и БАБ (средний срок терапии 41 месяц) давало дополнительное влияние на вероятность возникновения первичной конечной точки - смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу ухудшения течения ХСН [173].

Таким образом, не существует ни одного РКИ, в котором были бы доказаны преимущества АРА перед ингибиторами АПФ у больных ХСН во влиянии на показатели смертности. Доказанным можно считать факт, что добавление АРА к ингибиторам АПФ способно в определенной степени

улучшить прогноз жизни больных, однако такая комбинация в настоящее время вызывает определенные опасения в отношении увеличения риска развития онкологических заболеваний.

В современных КР считается возможным назначение АРА при ХСН только в тех случаях, когда регистрируется непереносимость ингибиторов АПФ, причем из АРА рекомендуется назначать лишь два препарата - вальсартан и кандесартан, хотя строгих доказательств влияния на смертность не существует ни для одного из этих препаратов. [167,168].

Диуретики

Крупных РКИ, изучающих влияние диуретиков на выживаемость больных с ХСН, не проводилось. Поэтому на сегодняшний день во всех КР эта группа препаратов рассматривается как обязательная для симптоматического лечения в тех случаях, когда существует перегрузка жидкостью, проявляющаяся легочным застоем или периферическими отеками. Применение диуретиков приводит к быстрому исчезновению одышки и улучшению переносимости физической нагрузки **(класс рекомендаций I, уровень доказательств А)**.

Сердечные гликозиды

С сердечными гликозидами было выполнено несколько небольших РКИ, оценивавших их влияние на выживаемость больных, ни одно из них не дало однозначного результата. Единственным крупным РКИ, в котором изучали влияние дигоксина на выживаемость больных с ХСН было исследование DIG (Digitalis Investigators Group), выполненное с помощью двойного слепого контролируемого плацебо метода [174]. Результаты этого исследования были опубликованы в 1997 г. В него было включено 7788 больных ХСН (мягкой и умеренной степени, фракция выброса менее 45%), у которых сохранялся синусовый ритм. Применение дигоксина никак не повлияло на первичную конечную точку - общую смертность больных. В группе, получавшей дигоксин, регистрировалось лишь снижение частоты госпитализаций вследствие ухудшения течения сердечной недостаточности.

Препараты, снижающие уровень холестерина

Попытки улучшить прогноз больных с ХСН с помощью статинов результатов не принесли (исследования CORONA, GISSI-HF): несмотря на существенное снижение уровня ХС показатели смертности и вероятность ССО не изменились. Добавление к терапии таких пациентов омега-3-полиненасыщенных жирных кислот привело к статистически значимому снижению частоты первичной конечной точки - смерти или госпитализации вследствие ухудшения течения заболевания (GISSI-HF).

Перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака

В отличие от большого количества исследований, касающихся значимости антигипертензивной терапии в первичной профилактике мозговых инсультов, исследований по изучению конкретных антигипертензивных препаратов во вторичной профилактике инсульта сравнительно немного. В ряде контролируемых исследований доказано, что назначение антигипертензивных препаратов больным, перенесшим мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку, существенно снижает вероятность повторного мозгового инсульта или других сердечно-сосудистых осложнений. Такое действие было продемонстрировано для тиазидоподобного диуретика индапамида (исследование PATS) и комбинации ингибитора АПФ периндоприла с индапамидом (исследование PROGRESS) [175]. В исследовании HOPE в подгруппе больных, перенесших мозговой инсульт, назначение ингибитора АПФ рамиприла снижало вероятность повторного инсульта [176]. Метаанализ 7 крупных исследований, в которых приняли участие 15 527 человек с перенесенным мозговым инсультом (как ишемическим, так и геморрагическим) или ТИА, показал, что антигипертензивная терапия снижает риск повторного инсульта на 24% [177], при этом более выраженное снижение САД ассоциировалось с меньшим риском повторного инсульта.

В настоящее время значение антагонистов рецепторов ангиотензина для вторичной профилактики мозгового инсульта до конца не определено. В исследовании MOSES, в котором проводили оценку эффективности блокатора АРА эпросартана и блокатора кальциевых каналов нитрендипина в предупреждении повторного инсульта, было показано значимое снижение риска цереброваскулярных осложнений (повторного инсульта и ТИА) на 25% только в группе пациентов, принимающих эпросартан [77], при этом отмечено отсутствие значимого влияния эпросартана на снижение частоты ишемического инсульта и срок наступления повторного цереброваскулярного события. В исследовании SCOPE у больных АГ пожилого возраста (70–89 лет) наблюдалось уменьшение риска развития повторного инсульта в группе больных, получавших лечение кандесартаном, а в исследовании PRoFESS назначение телмисартана не приводило к значимому уменьшению случаев повторного инсульта.

Выбор антигипертензивных препаратов следует осуществлять с учетом наличия сопутствующих заболеваний (изменения в сонных артериях, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, почечной недостаточности и т.д.), однако предпочтение следует отдавать диуретикам или комбинации диуретиков с ингибиторами АПФ **(класс рекомендаций I, уровень доказательств А)**.

Для пациентов, уже перенесших мозговой инсульт или транзиторую ишемическую атаку, необходимость активной гиполипидемической терапии с помощью статинов не вызывает сомнений. После проведения исследования SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), в котором было показано, что прием 80 мг аторвастатина такими больными снижает риск повторного ишемического инсульта на 16% и риск транзиторной ишемической атаки – на 26% , стало очевидным, что активная тера-

пия статинами должна быть одним из основных компонентов терапии (**класс рекомендаций I, уровень доказательств B)** [159].

Обязательным является также назначение антиагрегантов. Стандартным препаратом является АСК, эффективные дозы ее колеблются от 75 до 325 мг в сутки, частота побочных действий тем меньше, чем меньше доза АСК. Добавление дипиридамола в дозе 400 мг в сутки усиливает действие АСК и рекомендуется тем больным, которые перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку на фоне приема АСК (исследования ESPS-2 (European Stroke Prevention Study) и ESPRIT (European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia) [178,179]. Клопидогрель незначительно лучше АСК предупреждает ишемический инсульт, однако стоимость этого препарата столь высока, что не оправдывает затрат [84]. Поэтому клопидогрель считается альтернативой АСК лишь при невозможности назначить последнюю из-за противопоказаний или плохой переносимости. Тиклопидин почти не уступает в эффективности клопидогрелю, однако токсическое влияние на кровь резко ограничивает его использование. У больных с высоким риском развития кардиоэмболического инсульта (при наличии мерцательной аритмии, внутрисердечного тромбоза) с целью профилактики инсульта показано применение непрямых антикоагулянтов (варфарина, см. ниже).

Нарушения сердечного ритма (фибрилляция предсердий)

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым нарушением ритма и встречается у 1-2% людей в популяции. Опасность ФП главным образом заключается в увеличении риска ишемического инсульта вследствие тромбоэмболии из левого предсердия, который, по данным ряда эпидемиологических исследований, увеличивается в 4-5 раз. Для определения риска ишемического инсульта при ФП используют специальную шкалу CHA_2DS_2-VASc (Таблица 10).

Основой профилактического вмешательства при ФП является предотвращение тромботических осложнений, контроль ЧСС и/или синусового ритма, коррекция заболеваний, вызвавших ФП или способствующих ее прогрессированию.

Профилактика тромботических осложнений

Вторичная профилактика при ФП заключается в первую очередь в предотвращении ишемического инсульта. До 1990 г. профилактическая терапия антикоагулянтами при ФП назначалась лишь по специальным показаниям. В конце 80-х - начале 90-х гг. XX века были проведены 5 РКИ (BAATAF, CAFA, SPINAF, AFASAK, SPAF), сравнивавших эффективность непрямых антикоагулянтов с плацебо или с контролем, в которых было убедительно продемонстрировано, что эти препараты (в первую очередь варфарин) способны существенно снижать риск ишемического инсульта при ФП. Показательно, что 4 из этих 5 РКИ были прекращены досрочно вследствие очевидного эффекта непрямых антикоагулянтов на вероятность возникновения ишемического инсульта. По данным мета-анализа, назначение непрямых антикоагулянтов в эффективных дозах при ФП существенно снижает общую смертность больных на 26%, не увеличивая при этом существенно риска внутричерепных кровоизлияний [180].

Назначение антагонистов витамина К оказалось существенно более эффективным, чем назначение антиагрегантов. В ряде РКИ продемонстрировано, что непрямые антикоагулянты (в первую очередь варфарин), назначаемые таким образом, чтобы поддерживать значения МНО выше 2,0, существенно более эффективны, чем АСК, в отношении профилактики мозгового инсульта (Таблица 11). По данным исследования ACTIVE W, назначение варфарина оказалось более эффективным в отношении профилактики основных сердечно-сосудистых событий, чем назначение двойной антиагрегантной терапии АСК и клопидогрелем (снижение относительного риска на 40%), частота кровотечений при этом существенно не отличалась.

В последнее время появился ряд новых антикоагулянтов. Дабигатран, прямой ингибитор тромбина, назначаемый в дозе 110 мг (при двухразовом приеме), не уступал варфарину в предупреждении инсульта и системной эмболии, при этом реже вызывал серьезные кровотечения (исследование RE-LY, в него было включено 18113 больных). Дабигатран в дозе 150 мг (при двухразовом приеме), по данным этого же исследования, превосходил варфарин в профилактике инсульта и системной эмболии, частота серьезных кровотечений при этом была такой же, как и при назначении варфарина [181]. Апиксабан (на-

Таблица 10. **CHA_2DS_2-VASc - шкала оценки риска ишемического инсульта у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий**

	Фактор риска	**Баллы**
C	Сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка (Congestive heart failure)	1
H	Артериальная гипертония (Hypertension)	1
A	Возраст ≥ 75 лет (Age)	2
D	Диабет (Diabetes)	1
S	Инсульт/ТИА/тромбоэмболия в анамнезе (Stroke)	2
V	Заболевания сосудов (Vascular disease)	1
A	Возраст 65-74 года (Age)	1
Sc	Женский пол (Sex category)	1

значаемый внутрь ингибитор фактора Xa), по данным исследования AVERROES, существенно превосходил АСК в отношении профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП, которым было невозможно по разным причинам назначить непрямые антикоагулянты.

Таким образом, на сегодняшний день есть все основания утверждать, что непрямые антикоагулянты, в первую очередь варфарин, являются наиболее эффективной профилактикой инсульта у больных с ФП, хотя при их назначении достаточно высок риск побочных эффектов, в основном кровотечений.

Согласно современным КР назначение непрямых антикоагулянтов или антиагрегантов необходимо больным как с пароксизмальной, так и с постоянной формой ФП **(класс рекомендаций I, уровень доказательств А)**. В тех случаях, когда риск мозгового инсульта при ФП умеренный или высокий и когда нет противопоказаний, однозначное предпочтение следует отдавать непрямым антикоагулянтам (Таблица 12). Лишь в случаях изолированной ФП, не связанной с наличием органических заболеваний сердца и характеризующейся невысоким риском осложнений, КР допускают использование антиагрегантов. В тех случаях, когда непрямые антикоагулянты не могут быть назначены из-за противопоказаний или по каким-либо иным причинам, современные КР предлагают использовать комбинированное назначение АСК и клопидогреля, основываясь на результатах исследования ACTIVE, продемонстрировавшего преимущества комбинированной терапии АСК и клопидогрелем по сравнению с монотерапией АСК в отношении профилактики основных сердечно-сосудистых событий.

Терапия, направленная на предупреждение тромбозов, как правило, должна продолжаться неограниченно долго, только в тех случаях, когда устраняется причина возможной тромбоэмболии (тиреотоксикоз, инфекция, злоупотребление алкоголем, оперативная коррекция порока сердца и т.д.) и стойко восстанавливается синусовый ритм, есть основания рассмотреть вопрос о прекращении такой терапии **(класс рекомендаций I, уровень доказательств С)**.

На момент написания рекомендаций (январь 2011 г.) ни один из новых антикоагулянтов, в том числе дабигатран, не были зарегистрированы в РФ как препараты, снижающие риск инсульта у больных с ФП (Таблица 13).

Контроль эффективности и безопасности терапии непрямыми антикоагулянтами осуществляется с помощью оценки МНО. Этот показатель на фоне терапии должен составлять от 2 до 3 **(класс рекомендаций I, уровень доказательств А)**, при меньших значениях этого показателя полноценной профилактики тромбоза не достигается **(класс рекомендаций I, уровень доказательств А)**. В определенных случаях врач может добиваться и больших значений МНО, превышающих 3,0 (повторные эпизоды тромбоэмболии на фоне терапии непрямыми антикоагулянтами), но не выходящих за рамки 4,0.

Таблица 11. **Основные исследования по сравнению влияния варфарина и аспирина на частоту инсультов у больных с мерцательной аритмией**

Исследования	**Количество инсультов (ишемических и геморрагических)**				
	Кол-во больных	Варфарин событий/1000 больных/год	Аспирин событий/1000 больных/год	Снижение относительного риска	Абсолютное снижение риска/1000 больных/год
AFASAK	671	22	39	45	17
SPAF-II (≤75 лет)	715	17	19	10	2
SPAF-II (>75 лет)	385	50	55	10	5
EAFT	455	39	109	67	70
AFASAK-2	339	31	25	-23	-6
PATAF	272	7	10	20	3
BAFTA	973	26	49	47	23

Таблица 12. **Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий**

Категория риска	**Индекс CHA2DS2-VASc**	**Рекомендуемая антитромботическая терапия**
Один основной фактор риска или ≥ 2 клинически значимых неосновных факторов риска	≥ 2	Пероральные антикоагулянты с оптимальным МНО 2,5 (2,0 – 3,0)
Один клинически значимый неосновной фактор риска	1	Пероральные антикоагулянты или аспирин 75-325 мг/сут. Пероральные антикоагулянты имеют преимущество перед аспирином
Нет факторов риска	0	Аспирин 75-325 мг/сут или не применять антитромботические препараты (последнее предпочтительно)

В силу особенностей фармакокинетики варфарина (зависит от диеты, сопутствующей терапии, особенностей метаболизма у конкретного больного, ряда других факторов) эффективная доза препарата подвержена значительной индивидуальной вариабельности, кроме того, у одного и того же больного может требоваться частая коррекция дозы для поддержания стабильного и безопасного действия.

Для оценки риска кровотечений на фоне терапии антикоагулянтами используют шкалу HAS-BLED SCORE (Таблица 14). У больных с 3 и более баллами по шкале HAS-BLED, получающих антагонисты витамина К или АСК, рекомендуется более тщательный и частый контроль безопасности антикоагулянтной терапии.

Терапия антиагрегантами, в частности АСК, не требует контроля показателей, отражающих риск кровотечения или тромбообразования. АСК назначают в дозах 75-300 мг в сутки.

Контроль ЧСС и/или восстановление синусового ритма

Долгое время считалось, что восстановление синусового ритма и его стойкое поддержание является одной из основных целей терапии больных с ФП. Однако ни в одном из многочисленных РКИ, сравнивавших две стратегии лечения при ФП - направленную на поддержание синусового ритма и направленную на контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) - не было показано, что поддержание синусового ритма положительно влияет на общую смертность, вероятность сердечно-сосудистых осложнений, развития сердечной недостаточности, а также на качество жизни. Высказывалось мнение, что отсутствие положительного эффекта на выживаемость при контроле синусового ритма объясняется наложением друг на друга двух противоположных тенденций: положительного влияния за счет поддержания синусового ритма и отрицательного влия-

Таблица 13. **Выбор антитромботических препаратов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий** (S.Yusuf, 2010)

Наличие факторов риска*	**Возраст (лет)**		
	< 65	65-74	≥75
нет	Аспирин (81-325 мг/день **Класс I, уровень A** Возможно отсутствие антитромботической терапии **Класс IIb, уровень C** Возможно назначение варфарина (МНО 2,0-3,0, оптимальный уровень 2,5) для женщин или при ИБС **Класс IIa, уровень B**	Аспирин (81-325 мг/день **Класс I, уровень A** или Варфарин (МНО-2,0-3,0, оптимальный уровень 2,5) **Класс I, уровень A**	Аспирин (81-325 мг/день **Класс I, уровень A** или Варфарин (МНО-2,0-3,0, оптимальный уровень 2,5) **Класс I, уровень A** Возможен уровень МНО 1,6-2,5, оптимальный уровень 2,0 **Класс IIb, уровень**
1 умеренный ФР# в добавление к возрасту ≥75 лет	Аспирин (75-325 мг/день или Варфарин (МНО-2,0-3,0, оптимальный уровень 2,5) **Класс IIa, уровень B**	Аспирин (75-325 мг/день или Варфарин (МНО-2,0-3,0, оптимальный уровень 2,5) **Класс IIa, уровень B**	Варфарин (МНО-2,0-3,0, оптимальный уровень 2,5) **Класс I, уровень A** Возможен уровень МНО 1,6-2,5, оптимальный уровень 2,0 **Класс IIb, уровень C**
Наличие любого прогностически значимого* ФР или >1 умеренного ФР	Варфарин (МНО-2,0-3,0, оптимальный уровень 2,5) **Класс I, уровень A**	Варфарин (МНО-2,0-3,0, оптимальный уровень 2,5) **Класс I, уровень A**	Варфарин (МНО-2,0-3,0, оптимальный уровень 2,5) **Класс I, уровень A** Возможен уровень МНО 1,6-2,5, оптимальный уровень 2,0 **Класс IIb, уровень C**

\# - АГ, сердечная недостаточность или ФВ<35%, СД

* - инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, митральный стеноз, искусственный клапан сердца

Таблица 14. **Индекс риска кровотечений HAS-BLED**

Буква из названия	Клинические характеристики (факторы риска кровотечения)	Баллы
H	Артериальная гипертония (САД >160 мм рт.ст.)	1
A	Нарушение функции почек (диализ, пересадка почки или ХПН с уровнем креатинина > 200 мкмоль/л) или печени (цирроз или билирубин > 2 раз от верхней границей нормы + повышение АЛТ/АСТ/ЩФ более 3-х раз от ВПЛН) - по 1 баллу	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение в анамнезе или заболевания с повышенным риском кровотечения (анемия, геморрагический диатез)	1
L	Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне менее 60% времени)	1
E	Возраст более 65 лет	1
D	Прием антитромбоцитарных препаратов или НПВС или алкоголя (по 1 баллу)	1 или 2
		Максимум 9 баллов

ния за счет неблагоприятного действия на выживаемость конкретных антиаритмических препаратов.

Единственным косвенным свидетельством того, что поддержание синусового ритма может улучшить прогноз жизни и ее качество у больных ФП, является исследование ATHENA, продемонстрировавшее, что назначение дронедарона в дозе 400 мг 2 раза в день достоверно снижает (по сравнению с плацебо) вероятность возникновения первичной комбинированной конечной точки - госпитализации или смерти от любой причины [182].

До сих пор дискутируется вопрос, какой должна быть оптимальная ЧСС у больных с постоянной формой ФП. Считали, что она должна поддерживаться на уровне 60-80 в мин, однако исследование RACE II не выявило различий в частоте достижения комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистой причины и различные сердечно-сосудистые осложнения) при более жестком контроле ЧСС (60-80 в мин) и при менее жестком контроле ЧСС.

Согласно современным КР контроль ЧСС в принципе является достаточным для таких больных **(класс рекомендаций IIa, уровень доказательств A)**. Тем не менее, если у больного на фоне адекватного контроля ЧСС сохраняется выраженная неблагоприятная симптоматика, связанная с приступами ФП, современные КР советуют рассмотреть возможность поддержания синусового ритма с помощью антиаритмических препаратов (при пароксизмальной форме ФП) или его восстановления (при постоянной форме) - **класс рекомендаций IIa, уровень доказательств C**.

Для контроля ЧСС при ФП используются разнообразные препараты - бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, дигоксин, амиодарон, дронедарон.

Врач, принимая решение о поддержании или восстановлении синусового ритма, должен обязательно обеспечить адекватную антикоагулянтную терапию, а также попытаться оценить, насколько стойким будет эффект восстановления синусового ритма. Для поддержания синусового ритма КР считают возможным использовать БАБ (их эффективность в этом отношении невелика), флекаинид, пропафенон, амиодарон, соталол, дронедарон. Выбирая препарат для контроля синусового ритма, врач должен учитывать наличие сопутствующих заболеваний, противопоказания к применению конкретных препаратов, а также их потенциальные побочные действия.

Анализ данных РКИ свидетельствует, что наибольшим эффектом обладает амиодарон, однако достаточно часто возникающие при его применении проблемы заставляют рекомендовать его использование только в тех случаях, когда другие препараты неэффективны, или когда они не могут быть назначены из-за противопоказаний. Лишь у больных с выраженной сердечной недостаточностью (3-4-го класса) амиодарон можно рассматривать как препарат выбора. У больных без выраженных органических заболеваний (в первую очередь при отсутствии выраженной сердечной недостаточности) КР рекомендуют использовать дронедарон, флекаинид, пропафенон, соталол. На основании результатов исследования ATHENA можно рекомендовать использование дронедарона как препарата, снижающего частоту госпитализаций у таких больных [182].

Терапия, направленная на предотвращение прогрессирования ФП (upstream therapy)

Большие надежды возлагались на терапию, направленную на лечение сопутствующих заболеваний (артериальной гипертонии, сердечной недостаточности, воспаления). Считалось, что такая терапия поможет предотвратить появление новых случаев ФП (первичная профилактика) или прогрессирование ФП при уже появившихся пароксизмах (вторичная профилактика).

Предполагалось, что наиболее эффективными будут 2 группы препаратов - ингибиторы АПФ и АРА. Доказательства эффективности этих препаратов при первичной профилактике ФП в основном ис-

ходят из результатов небольших КИ, дополнительных анализов и анализа в подгруппах крупных КИ по вторичным конечным точкам. Так, анализ частоты возникновения новых случаев ФП у больных с АГ и гипертрофией левого желудочка показал, что лозартан на 33% более эффективен, чем атенолол. Однако аналогичный анализ в исследованиях HOPE и TRANSCEND не выявил влияния соответственно рамиприла и телмисартана на возникновение новых случаев ФП (в сравнении с плацебо). Результаты нескольких мета-анализов, включивших ряд небольших КИ, подтвердили способность ИАПФ и АРА уменьшать вероятность возникновения новых случаев ФП.

Эффективность вторичной профилактики ФП с помощью ИАПФ и АРА была продемонстрирована в нескольких небольших исследованиях. Однако непосредственное изучение эффективности кандесартана с помощью двойного слепого контролируемого исследования CAPRAF не выявило способности этого препарата поддерживать синусовый ритм после его восстановления с помощью кардиоверсии. Наиболее крупное исследование (1442 больных) у больных с пароксизмальной ФП или недавно восстановленным синусовым ритмом (GISSI-AF) не выявило эффекта вальсартана, назначаемого в дополнение к антиаритмической терапии, на первичную конечную точку (первое возобновление ФП). В исследовании J-RHYTHM (318 больных с АГ и пароксизмальной ФП) назначение кандесартана (в сравнении с амлодипином) не повлияло на частоту и продолжительность рецидивов ФП.

Не существует строгих доказательств влияния ингибиторов АПФ и АРА на возникновение серьезных сердечно-сосудистых осложнений, включая смертность. Хотя анализ результатов исследования LIFE в подгруппе больных с ФП продемонстрировал существенное снижение частоты достижения комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, нефатальных инсульта и ИМ) при терапии лозартаном в сравнении с терапией атенололом, аналогичный анализ результатов исследований VALUE и GISSI-AF не выявил подобного эффекта АРА (в сравнении соответственно с амлодипином и плацебо). Прямое изучение влияния ирбесартана на риск сердечно-сосудистых осложнений (исследование ACTIVE I) не выявило влияния этого препарата на вероятность возникновения инсульта, ИМ и смерти от сердечно-сосудистых причин (первичная конечная точка) в сравнении с плацебо.

Существуют ограниченные данные о возможности статинов предупреждать новые эпизоды ФП у больных с органическими заболеваниями сердца, особенно с сердечной недостаточностью, а также их использования в качестве средств вторичной профилактики ФП. Обсуждается вопрос о целесообразности использования полиненасыщенных жирных кислот в качестве первичной и вторичной профилактики ФП, однако имеющихся на сегодняшний день данных недостаточно для оценки оправданности такого подхода.

В соответствии с КР необходимо профилактическое назначение ИАПФ или АРА для предупреждения новых эпизодов ФП у больных с сердечной недостаточностью **(класс рекомендаций IIa, уровень доказательств A)**, а также у больных с АГ и гипертрофией левого желудочка **(класс рекомендаций IIa, уровень доказательств B)**. В то же время согласно КР нет оснований для профилактического применения этих препаратов у больных без признаков сердечно-сосудистых заболеваний **(класс рекомендаций III, уровень доказательств C)**. Для больных с повторными эпизодами ФП, получающих терапию антиаритмическими препаратами, возможно назначение ингибиторов АПФ и АРА с целью вторичной профилактики ФП **(класс рекомендаций IIa, уровень доказательств B)**.

Особые ситуации

Трепетание предсердий. Риск инсульта при трепетании предсердий изучался ретроспективно у большого числа пациентов пожилого возраста. Он оказался сопоставимым с таковым у пациентов с ФП. Следовательно, рекомендации по тромбопрофилактике у пациентов с трепетанием и фибрилляцией предсердий одинаковы.

Кардиоверсия. Повышенный риск тромбоэмболий после кардиоверсии хорошо известен. В связи с этим назначение антикоагулянтов считают обязательным перед плановой кардиоверсией, если ФП сохраняется более 48 ч или длительность ее неизвестна. На основании результатов когортных исследований лечение антагонистами витамина К (МНО 2,0-3,0) следует продолжать в течение по крайней мере 3 нед. до кардиоверсии. Тромбопрофилактика рекомендуется перед электрической или медикаментозной кардиоверсией у пациентов с длительностью ФП >48 ч. Терапию антагонистами витамина К следует продолжать по крайней мере в течение 4 нед. после кардиоверсии, учитывая риск тромбоэмболий, связанный с дисфункцией левого предсердия и его ушка (так называемое «оглушение предсердий»). При наличии факторов риска инсульта или рецидива ФП лечение антагонистами витамина К проводят пожизненно даже при сохранении синусового ритма после кардиоверсии.

Если эпизод ФП продолжается менее 48 ч, то кардиоверсию можно выполнить в неотложном порядке под прикрытием внутривенного введения НФГ (с последующей инфузией или подкожным введением НМГ). У пациентов с факторами риска инсульта лечение пероральными антикоагулянтами начинают после кардиоверсии и продолжают пожизненно. НФГ или НМГ применяют до тех пор, пока не будет достигнуто целевое МНО (2,0-3,0). При отсутствии факторов риска тромбоэмболий назначать пероральные антикоагулянты не следует.

У пациентов с ФП>48 ч и нарушением гемодинамики (стенокардия, инфаркт миокарда, шок или отек легких) следует провести неотложную кардиоверсию. Перед восстановлением ритма назначают НФГ или НМГ. После кардиоверсии назначают пероральные антикоагулянты, а лечение гепарином продолжают до тех пор, пока не будет достигнуто целевое МНО (2,0-3,0). Длительность антикоагулянтной терапии (4 нед или пожизненно) зависит от наличия факторов риска инсульта.

Во всех случаях, когда назначается антикоагулянтная терапия, следует оценить соотношение риска развития геморрагических осложнений и пользы в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений, предпочтения пациента и его способность контролировать эффективность и безопасность терапии.

Проблема приверженности назначенной терапии

Проблема недостаточной приверженности терапии, по данным ВОЗ, является одной из самых актуальных проблем современной медицины и общества. Особенно остро эта проблема проявляется при терапии хронических заболеваний, требующих длительного, часто пожизненного приема лекарственных препаратов и соблюдения целого ряда врачебных рекомендаций. Несмотря на достигнутые успехи медицины в области изучения этиологии, патогенеза, особенностей течения различных заболеваний, определения риска развития осложнений, выявлении наиболее эффективных и безопасных методов лечения, целей терапии, основные задачи в лечении и профилактике многих хронических болезней и их осложнений так и остаются недостижимыми в связи с низкой приверженностью пациентов назначаемой терапии, в том числе немедикаментозными методами (диета, режим, уровень физических нагрузок и т.д.) [183].

Считается, что низкая приверженность является главной причиной уменьшения выраженности терапевтического эффекта, существенно повышает вероятность развития осложнений основного заболевания, ведет к снижению качества жизни больных и увеличению затрат на лечение. По оценкам специалистов, долгосрочная приверженность любому лечению, независимо от заболевания, низкая и не превышает 50% [184-187].

По определению ВОЗ приверженность лечению – это степень соответствия поведения человека в отношении приема лекарственных средств, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни соответственно рекомендациям врача или медицинского работника [183].

Методы оценки приверженности терапии. На сегодняшний день не существует «золотого стандарта» оценки приверженности (комплаентности) – ни один метод не является абсолютно надежным.

Все методы определения приверженности лечению подразделяются на прямые (оценка концентрации принимаемого препарата или его метаболитов в крови) и непрямые или косвенные (подсчет использованных или оставшихся таблеток, специальные приспособления, которые позволяют считать принятые таблетки, анкетирование пациентов, проверка дневников самоконтроля параметров, на которые оказывает влияние проводимое лечение: уровень АД, пульс, приступы стенокардии, эпилепсии и т.д.). Преимущества и недостатки каждого метода указаны в Таблице 15.

По другой классификации выделяют фармакологические, клинические, физические методы оценки приверженности, а также специально разработанные опросники и шкалы. Косвенными признаками хорошей приверженности служит ведение пациентом дневника самоконтроля с отметками приема препаратов. Оценивать приверженность следует, применяя несколько подходов.

Примером валидированного теста оценки приверженности лечению является опросник Мориски-Грина [188], который включает 4 вопроса:

1) забывали ли вы когда-либо принять препараты?

2) относитесь ли вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?

3) пропускаете ли вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо и

4) если вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, пропускаете ли вы следующий прием?

По одному баллу начисляется за каждый отрицательный ответ.

Комплаентными согласно данному тесту являются больные, набирающие 4 балла, некомплаентными – 3 балла и менее. Иногда могут иметь смысл дополнительные вопросы, касающиеся того, принимает ли больной препараты, если находится вне дома, в поездках, при приеме алкоголя и др. [189].

В клинических исследованиях комплаентность обычно оценивается индексом использования препарата, представляющим собой частное от деления количества дней приема полной дозы препарата (или его количества, выданного больному) на длительность (в днях) всего периода исследования (наблюдения). Если индекс использования препарата достигает 80% и более, комплаентность считается приемлемой.

Факторы, влияющие на приверженность. В настоящее время идентифицировано порядка 250 факторов, так или иначе обусловливающих отношение больных к соблюдению режима терапии. В целом приверженность отражает сложное взаимодействие этих факторов, конфигурация сочетаний которых меняется в динамике заболевания и на отдаленных этапах может существенно отличаться от начальной [190]. Условно все факторы, оказывающие влияние на приверженность, можно разделить на 5 групп:

1. факторы, связанные с пациентом
2. факторы, связанные с врачом
3. факторы, связанные с организацией системы здравоохранения
4. факторы, связанные с заболеванием
5. факторы, связанные с проводимой терапией

Факторы, связанные с пациентом. Сведения, определяющие факторы, которые могут ухудшать приверженность назначенному лечению, иногда противоречивы. По данным одних исследований такие показатели, как пол, уровень образования и социально-экономические факторы, не являются предикторами приверженности лечению [191]. По другим данным, приверженность терапии зависит от пола и возраста (у мужчин, пожилых >65 лет и молодых пациентов <35 лет приверженность лечению ниже); характерологических особенностей пациента, уровня его образования (отрицание заболевания, плохая память, «нетерпеливость», невысокие волевые качества, низкий уровень образования и интеллекта и др.) Приверженность лечению может варьировать в зависимости от национальности пациентов, их ментальности [188].

Нездоровый образ жизни (курение, низкая физическая активность, чрезмерное употребление алкоголя) ассоциируются с низкой приверженностью. Индивидуальные социальные и культурные факторы, информированность о факторах

риска также влияют на уровень приверженности. Социальное окружение больного часто определяет другие ценности в повседневной жизни. Нередко предполагается, что пациенты в достаточной степени понимают свое заболевание. Однако в сообщении Joyce и соавт. было показано, что пациенты не могли воспроизвести в памяти и половину информации, которую им предоставлял их терапевт [192]. Две трети пациентов, недавно выписавшихся из больницы, не знали, в какое время нужно принимать лекарственные препараты, и менее 15% больных помнили о распространенных побочных эффектах [193]. Разграничивают сознательное несоблюдение схемы лекарственных назначений (пропуск или изменение дозы с целью удовлетворить свои потребности) и непреднамеренное несоблюдение (например, пациент забывает принять лекарственный препарат).

Факторы, связанные с врачом. Большое значение в приверженности лечению имеет личность врача, отрицательно сказывается отсутствие постоянного лечащего врача у пациента.

Одним из барьеров успешного лечения сегодня по-прежнему остается недостаточная приверженность самих врачей существующим клиническим рекомендациям. Врачи нередко отказываются от интенсификации медикаментозной терапии под влиянием убеждений пациентов о плохой личной переносимости терапии [185]. Ряд подобных причин ведет к тому, что сами врачи по не вполне изученным причинам могут способствовать ухудшению приверженности больного лечению с течением времени и далеко не всегда настойчивы в достижении целевых значений тех или иных параметров лечения. Отсутствие готовности врача к интенсификации терапии (из-за боязни побочных эффектов, возможных метаболических эффектов, осложнений, страха увеличения стоимости лечения, а также отсутствия субъективной убежденности в необходимости достижения целевых значений показателей у конкретного больного) приводит и к ухудшению комплаентности пациентов [194].

Факторы, связанные с организацией системы здравоохранения. Влияние социально-экономических факторов на комплаентность пациентов варьирует в различных странах и зависит от системы финансирования здравоохранения. Цена становится определяющей, когда затраты на приобретение лекарственных препаратов полностью покрываются пациентами и они не способны выкупить назначенные препараты [195].

Факторы, связанные с заболеванием. Проблема недостаточной приверженности больных лечению особенно актуальна при хронических заболеваниях. Так, до 50% пациентов с артериальной гипертензией, бронхиальной астмой, сахарным диабетом, гиперлипидемией, эпилепсией и другими заболеваниями самостоятельно прерывают лечение, назначенное врачом [183,189].

Очевидно, что бессимптомно протекающие (как правило, до развития осложнений) заболевания (гиперлипидемия, остеопороз, в ряде случаев – артериальная гипертония и т.д.) предрасполагают к неаккуратному соблюдению врачебных рекомендаций, т.е. к некомплаентности. Предикторы сознательного несоблюдения схемы лечения включают менее тяжелое заболевание (и хорошее самочувствие), желание справиться самостоятельно, без врача (самоэффективность, т. е. вера в эффективность собственных действий), расхождение во мнениях с врачами или низкий уровень доверия к ним, а также получение недостаточной медицинской информации [196].

Факторы, связанные с проводимой терапией. Характер проводимой терапии, в первую очередь ее переносимость (побочные эффекты лечения), эффективность и удобство для больного (сложность схемы дозирования) – один из основных факторов, определяющих комплаентность в лечении [197]. К основным факторам со стороны проводимой терапии, влияющим на приверженность, также относятся длительность подбора терапии, вероятность развития синдрома «рикошета» при пропуске очередного приема препарата, полипрагмазия, стоимость лекарственных препаратов и др. [198,199]. Существует обратная зависимость между количеством принимаемых препаратов и приверженностью, что может быть связано с большей стоимостью многокомпонентной терапии, сложным режимом приема, субъективным неприятием больного. Прием лекарственных препаратов один, максимум два раза в день значительно улучшает приверженность. Исследования показывают, что чем быстрее происходит подбор эффективного лечения, тем лучше в последующем приверженность больного этому лечению. Существует достаточно доказательств того, что прием препаратов однократно в стуки сопровождается лучшей приверженностью, чем двукратный и тем более многократный прием [198].

Следует отметить, что по результатам многочисленных опросов, в которых приняли участие врачи и пациенты, выявляется абсолютно разное представление людей этих двух категорий о причинах плохой приверженности лечению (см. Таблицу 16). 70% врачей считают, что главная причина некомплаентности пациентов – неэффективность проводимой терапии, однако только 16% пациентов поддерживают эту точку зрения.

Методы повышения приверженности терапии. В настоящее время единой эффективной стратегии повышения приверженности лечению нет.

Все методы улучшения приверженности можно подразделить на несколько групп.

Способы, связанные с пациентом:

- обучение пациентов,
- вовлечение пациента в процесс контролирования лечения (например, самоконтроль АД),
- поощрение поддержки со стороны семьи, друзей,
- стимуляция нелекарственного лечения (изменение образа жизни).

Способы, связанные с врачом:

- сознавать риск низкой приверженности при неэффективности назначенного лечения,
- четко определять цели лечения,
- разделить ответственность за прием препарата с самим пациентом,
- совместная работа с фармацевтами,
- адаптация лечения и поддержки приверженности нуждам пациента,
- сохранение контакта с пациентами, пропускающими визиты к врачу.

Таблица 15. **Методы определения приверженности к лечению** (адаптировано из L. Osterberg, T. Blaschke. Adherence to Medication. New England Journal of Medicine, 2005;353:487-97).

Метод	Преимущества метода	Недостатки метода
Прямые методы		
Непосредственное наблюдение за приемом препарата пациентом	Самый точный метод	Пациенты могут прятать таблетки во рту, а затем выбрасывать их; метод непрактичен для рутинного применения
Измерение уровня препарата или метаболита в крови	Объективный	Колебание метаболизма и "приверженность белого воротничка" (улучшение приема препаратов перед визитом к врачу) могут дать ложное впечатление о приверженности; дорогой метод
Измерение биологических маркеров в крови	Объективный; в клинических исследованиях его можно также использовать для плацебо-контроля	Дорогие количественные испытания, необходим сбор биологических жидкостей
Косвенные методы		
Опрос пациентов, сообщения пациентов	Простой; недорогой; самый полезный метод в клинической практике	Возможна ошибка при увеличении периода времени между визитами; пациент может легко влиять на результаты
Подсчет таблеток	Объективный; количественный метод, который легко выполнять	Пациент может легко изменить данные
Частота выписывания новых рецептов	Объективный; легко получить данные	Выписывание нового рецепта не эквивалентно приему препарата; нужна закрытая аптечная система (например, организаций здравоохранения у военнослужащих или в странах с полным покрытием расходов пациентов на приобретение препаратов) при условии, что контроль осуществляется регулярно
Оценка клинического ответа пациента	Простой; в целом легко выполним	На клинический ответ могут повлиять другие факторы, не только регулярность приема лекарств
Электронный контроль препаратов	Точный; результаты легко поддаются количественной оценке; можно следить по способу приема препаратов	Дорог; требует повторных визитов и загрузки данных из флаконов для препаратов
Измерение физиологических маркеров (например, частоты сердечного ритма во время приема бета-адреноблокаторов)	Часто легко выполним	Маркеры могут отсутствовать по другой причине (например, ускоренный метаболизм, низкая абсорбция, отсутствие ответа на лечение и др.)
Дневники пациента	Помогают корректировать недостаточную обратную связь	Легко изменяются пациентом
Если пациент ребенок - опрос лица, которое оказывает помощь, или учителя	Простой, объективный	Данные можно изменить

Способы, связанные с лечением:

- стимулировать использование лекарств,
- избегать сложных режимов дозирования,
- подбирать индивидуальные схемы приема препарата (предпочтительней утренний прием),
- назначать пролонгированные препараты с минимумом побочных эффектов, отдавать предпочтение комбинированному лечению перед монотерапией в высоких дозах,
- учитывать стоимость лечения.

Способы, связанные с организацией системы здравоохранения:

- организация удобной медицинской помощи пациентам,
- усовершенствование взаимодействия между работниками разных звеньев оказания помощи, в том числе между врачами и фармацевтами,
- повышение образования, квалификации работников здравоохранения, в том числе по вопросам приверженности лечению.

Многофакторность проблемы приверженности терапии, сложность надежного определения и несовершенство методов контроля комплаентности существенно осложняет, не уменьшая актуальности, решение этой проблемы. Главными камнями преткновения на пути достижения поставленной цели представляются недостаточная информированность как пациентов (о своем заболевании, возможных осложнениях, целях проводимой терапии, возможных побочных эффектах лекарственной терапии), так и врачей (о данных клинических рекомендаций), а так же низкая мотивация больных и их лечащих докторов на достижение целей лечения. Плохая приверженность лечению является распространенной. Она приводит к существенному ухудшению течения заболевания, смерти и увеличению расходов системы здравоохранения. Врачи должны всегда обращать внимание на недостаточное расположение к лечению. Они могут ее улучшить, подчеркивая значение соблюдения схемы лечения, назначая простую схему лечения и учитывая особенности образа жизни пациента. Прямой вопрос относительно способа приема лекарств позволяет выявлять плохое расположение к лечению.

Пациенты, которым тяжело удерживать адекватную приверженность лечению, нуждаются в более интенсивных стратегиях и назначении более безопасной схемы лечения.

Таблица 16.

Мнение врачей	Мнение пациентов
• Недостаточная эффективность терапии • Препарата нет в списках ДЛО • Высокая стоимость лечения • Предубеждения пациента против лекарственной терапии, опасение вреда от проводимого лечения • Побочные эффекты • Недоверие традиционной медицине, врачам	• Побочные эффекты терапии • Опасение вреда от проводимого лечения • Много назначаемых лекарств • Неудобство режима приема лекарств • Не хотят принимать лекарства постоянно, длительно • Асимптомность болезни • Не чувствуют эффекта от лечения • Врачи мало информируют о болезни, ее осложнениях, рисках • Недостаток средств • Недоверие врачу, неверие в успех лечения • Забывчивость

Фармакоэкономический анализ при оценке эффективности и безопасности терапии

Основной проблемой современного здравоохранения является балансирование между его ограниченным бюджетом и непрерывным увеличением расходов на медицинское обслуживание населения. Последнее обусловлено постарением населения и ростом потребностей потребителей медицинских услуг, а также совершенствованием медицинских технологий.

В связи с этим, неотъемлемым компонентом разработки новых методов профилактики, диагностики и лечения становится сравнительная оценка качества последних и затрат на их выполнение, т.е. клинико-экономический анализ. Методология клинико-экономического анализа применима к любым медицинским вмешательствам, в т.ч. фармакотерапии, где частным его проявлением является фармакоэкономический анализ.

Основными областями применения фармакоэкономического анализа являются организация здравоохранения, рынок фармацевтических препаратов, клинические испытания лекарственных средств и практическое здравоохранение. Фармакоэкономическая оценка применения того или иного метода фармакотерапии может внести существенные коррективы в перспективу их широкого применения.

Существующие альтернативы лекарственной терапии хронических неинфекционных заболеваний, разнообразие представителей одного класса препаратов и их дженериков требуют выбора конкретного из них. При этом наиболее значимыми критериями выбора препаратов являются их клиническая эффективность и безопасность. Однако фармакоэкономический анализ помогает сделать выбор лекарственного препарата более рациональным и эффективнее использовать ограниченные средства системы здравоохранения или пациента. Экономическая оценка всегда включает сравнительный анализ альтернативных методов лечения.

Среди методов собственно фармакоэкономического анализа выделяют анализ затраты-эффективность, минимизации затрат, затраты-полезность, затраты-выгода. Кроме того на практике применяются вспомогательные методы, способствующие получению достоверных и практически значимых результатов. К последним относят анализ стоимости болезни, моделирование, анализ чувствительности и дисконтирование [200].

Анализ «затраты-эффективность» – методология сравнительной оценки двух и более методов медикаментозного лечения на основе комплексного взаимосвязанного учета результатов лечения и затрат на его реализацию. При этом эффективность сравниваемых вмешательств должна быть различной, а результаты измеряться в одних и тех же единицах. Этот анализ позволяет дать экономическую оценку целесообразности применения медикаментозного препарата на основании сопоставления его стоимости и влияния на здоровье (или отдельные его показатели). При анализе «затраты-эффективность» оценивается отношение затрат к неценовому показателю эффективности, выраженному, например, в единицах снижения артериального давления, уменьшения случаев смертности, увеличения количества излеченных больных. По результатам анализа предпочтение отдается вмешательству с наименьшим соотношением затрат и эффективности.

Данная методика позволяет выбрать медикаментозный препарат, который отвечал бы ряду требований: а) стоит дешевле, но при этом, по меньшей мере, является таким же эффективным; б) является более эффективным, но более дорогим, а дополнительные преимущества оправдывают дополнительные затраты; в) является менее эффективным, но менее дорогим, при этом дополнительные преимущества сравниваемой технологии не оправдывают дополнительных затрат.

Поскольку в данном анализе возможно использование показателей эффективности, полученных в течение относительно короткого промежутка времени (периода наблюдения), то это одна из наиболее частых методик используемых при проведении фармакоэкономического анализа.

Показатель отношения затрат и эффективности определяется по формуле:

$$CEA=DC+AC/Ef,$$

где DC – прямые затраты, AC – непрямые затраты, Ef – показатель эффективности.

В зависимости от поставленных целей и используемых критериев эффективности возможно сравнение как представителей одной группы препаратов (например, мм рт. ст., ЧСС), так и представителей разных групп (риск по шкале SCORE).

Сравнение отношения затрат и эффективности одного вмешательства с другим покажет стоимость дополнительной единицы конечного результата лечения. При анализе приращения эффективности затрат разница между издержками двух альтернативных вариантов лечения делится на разницу их эффективности:

$$CEAincr=(DC_1+AC_1) - (DC_2+AC_2)/Ef_1-Ef_2$$

CEAincr – показатель приращения эффективности затрат, который демонстрирует, каких дополнительных вложений требует достижение одной дополнительной единицы эффективности при использовании более эффективной технологии.

Анализ «затраты-полезность (утилитарность)» является вариантом анализа «стоимость-эффективность». Он позволяет проводить экономическую оценку эффективности вмешательства, выраженной в единицах «полезности» с точки зрения пациента (например, качество или продолжительность жизни). В данном анализе используется несколько показателей (критериев) эффективности. Наиболее часто применяемым является показатель «сохра-

ненные годы качественной жизни (QALY)», отражающий изменение продолжительности жизни и ее качества, которых можно добиться при помощи оцениваемого вмешательства. Результат анализа «стоимость-полезность» выражается в затратах на 1 приобретенный год качественной жизни при данном вмешательстве. Одним из достоинств методики является возможность сравнения с помощью универсального показателя экономической эффективности разных медицинских технологий, например медикаментозного лечения и организационных подходов и т.д. Однако, это один из наиболее трудоемких методов оценки, требующий достоверных доказательных данных о влиянии применения медикаментозного препарата на продолжительность жизни и ее качество. Вследствие недостатка этих данных применение этого метода в России настоящее время ограничено.

Расчет соотношения «стоимость-полезность» проводится по формуле:

$$CUR=(DC+AC)/Ut$$

CUR – показатель затрат на единицу полезности (стоимость единицы полезности, например 1 года качественной жизни)

Ut – это показатель утилитарности

или

$$CURincr=(DC_1+AC_1) - (DC_2+IC_2)/Ut_1-Ut_2$$

CURincr – показатель приращения затрат на единицу полезности при сравнении двух технологий (т.е. добавочная стоимость, например 1 года качественной жизни).

Результаты анализа «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» представляются в виде отношения затрат к достигнутому эффекту и/или коэффициента приращения затрат (затраты, необходимые для достижения дополнительного эффекта).

Анализ «минимизации затрат» — частный случай анализа «стоимость-эффективность», при котором проводят сравнительную оценку двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью. Анализ минимизации затрат рекомендуется применять при сравнительном исследовании разных форм или разных условий применения одного лекарственного средства или одной медицинской технологии.

На практике анализ «минимизации затрат» применяется крайне редко, так как вмешательства и медикаментозные препараты, характеризующиеся одинаковой эффективностью — явление не частое. Например, эффективность дженериков одного и того же препарата может существенно различаться, поэтому при анализе экономической целесообразности их применения используют анализ «затраты-эффективность». Результаты анализа «минимизации затрат» представляются в форме абсолютной разницы затрат при применении альтернативных вмешательств.

Еще один вид анализа – «затраты-выгода», при котором как затраты, так и результаты представлены в денежном выражении. Это дает возможность сравнивать экономическую эффективность различных вмешательств с результатами, выраженными в различных единицах. Результаты анализа «затраты–выгода» представляются в виде абсолютной разницы между затратами и выгодой в денежном выражении, либо в форме коэффициента соотношения затрат и достигнутого эффекта в денежном выражении.

Кроме того, на практике применяются вспомогательные виды фармакоэкономического анализа.

Анализ стоимость болезни — изучение затрат, связанных с ведением больных с определенной нозологической формой как на определенном этапе оказания медицинской помощи, так и на всех этапах в целом. При этом также могут учитываться затраты, связанные с нетрудоспособностью и преждевременной смертностью. Данный анализ не предполагает сравнения эффективности медицинских вмешательств, он может применяться для планирования затрат, определения тарифов для взаиморасчетов между субъектами системы здравоохранения и медицинского страхования и т.п.

Моделирование — способ изучения различных объектов, процессов и явлений, основанный на использовании математических (логических) моделей, представляющих собой упрощенное формализованное описание изучаемого объекта (пациента, заболевания, эпидемиологической ситуации) и его динамику при использовании медицинских вмешательств.

Анализ чувствительности — анализ, направленный на определение того, в какой степени будут меняться результаты исследования при изменении исходных параметров (колебаниях цен на лекарственные препараты, изменении показателей эффективности, частоты побочных эффектов и т.п.).

Дисконтирование — введение поправочного коэффициента при расчете затрат с учетом влияния временного фактора. При этом затраты, понесенные сегодня, более значимы, и выгода, приобретенная сегодня, более ценна, чем таковые в будущем.

Методология фармакологического анализа «стоимость-эффективность»

Методология фармакоэкономического анализа включает ряд компонентов, которые необходимо учесть при планировании исследования: формулировка цели исследования, разработка дизайна, выбор и обоснование вмешательства (медикаментозного препарата) и альтернативы, выбор критериев эффективности [201].

Дизайн исследования

Фармакоэкономическое исследование может проводиться:

а) в рамках клинических исследований лекарственных средств или нелекарственных медицинских вмешательств одновременно с изучением их эффективности и безопасности,

б) как самостоятельное исследование:

- ретроспективное наблюдение — изучение медицинской документации, связанной с применением медицинского вмешательства;

- проспективное наблюдение — изучение эффективности и безопасности применения медицинских технологий без влияния на тактику

ведения больного лечащим врачом со стороны исследователя;

- проспективное исследование — проведение исследования эффективности и безопасности медицинского вмешательства с одновременным экономическим анализом.

в) фармакоэкономический анализ с применением моделирования.

Альтернатива для сравнения

Выбор медикаментозного препарата для сравнения зависит от позиции исследования, его целей и задач и должен быть обоснован исследователем. При проведении фармакоэкономического анализа сравнение исследуемого препарата можно производить:

- с препаратами, чаще всего использующимися по аналогичным показаниям (с «типичной практикой» ведения больных с данным заболеванием);
- с препаратами, являющимися на современном уровне развития медицины оптимальными (наиболее эффективными) среди использующихся по аналогичным показаниям;
- с наиболее дешевыми препаратами среди использующихся по аналогичным показаниям;
- с препаратами, рекомендуемыми стандартом, иным нормативным документом;
- с отсутствием применения какого-либо препарата в тех случаях, когда оно может иметь место в практике здравоохранения.

Критерии оценки эффективности и безопасности, используемые в анализе «стоимость-эффективность»

Выбор критериев клинической эффективности основан на учете особенностей:

- изучаемого медикаментозного препарата,
- позиции исследования,
- симптоматики, течения и прогноза,
- характеристики групп пациентов.

Выделяют две основные группы критериев: долгосрочные и краткосрочные. Долгосрочные критерии эффективности, или конечные точки – это:

- смертность, выживаемость, летальность;
- сохраненные годы жизни, продолжительность жизни;
- частота выхода на инвалидность, число сохраненных лет без инвалидности.

Для оценки этих исходов необходимы многолетние исследования.

Оптимальным критерием эффективности в соответствие с международными рекомендациями являются сохраненные годы качественной жизни (QALY).

Краткосрочные (или суррогатные) критерии эффективности – это динамика различных показателей и факторов риска (уровня АД, холестерина). К краткосрочным критериям эффективности относят:

- непосредственные клинические эффекты (изменение уровня АД),
- частоту осложнений (например, снижение частоты гипертонических кризов при АГ),
- число предотвращенных отрицательных исходов (например, развитие гипертрофии левого желудочка при АГ),
- изменение качества жизни.

В международных руководствах рекомендуется использовать показатели, выраженные как доля пациентов, у которых достигнут эффект (доля пациентов, достигших целевого АД, доля пациентов, у которых холестерин снизился на 1 ммоль/л и др.).

Оценка затрат

При проведении клинико-экономического анализа следует стремиться к максимально полному учету всех затрат за фиксированный период времени.

Затраты состоят из следующих групп:

а) Прямые медицинские затраты (включают в свой состав все издержки, понесенные системой здравоохранения), например:

- затраты на диагностические, лечебные, реабилитационные и профилактические медицинские услуги, манипуляции и процедуры, в том числе оказываемые на дому (включая оплату рабочего времени медицинских работников);
- затраты на лекарственные препараты;
- затраты на содержание пациента в лечебном учреждении;
- затраты на транспортировку больного санитарным транспортом;
- плата за использование медицинского оборудования, площадей и средств (распределение фиксированных затрат из статей бюджета), и др.

б) Прямые немедицинские затраты:

- расходы пациентов (например - оплата сервисных услуг в медицинском учреждении);
- затраты на немедицинские услуги, оказываемые пациентам на дому (например, услуги социальных служб);
- затраты на перемещение пациентов (личным транспортом, общественным - не санитарным) и т. п.

в) Косвенные (альтернативные) затраты (издержки упущенных возможностей):

- затраты за период отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни или выхода на инвалидность, включая затраты на оплату листков нетрудоспособности, пособия по инвалидности и иные социальные выплаты, предусмотренные действующим законодательством;
- «стоимость» времени отсутствия на работе членов семьи пациента или его друзей, связанного с его болезнью;
- экономические потери от снижения производительности на месте работы;
- экономические потери от преждевременного наступления смерти.

Выбор затрат для учета должен быть обоснован, а методика расчета затрат подробно описана.

Источниками данных о затратах могут быть:

- тарифы на медицинские услуги, действующие в регионе в рамках системы обязательного медицинского страхования (далее ОМС);
- бюджетные расценки на медицинские услуги, действующие в конкретном учреждении;
- цены на платные медицинские услуги, в том числе в рамках добровольного медицинского страхования или иной коммерческой деятельности;
- усредненные тарифы нескольких медицинских учреждений;
- результаты собственных экономических расчетов цен на медицинские услуги (с описанием методики расчета).

При определении размера прямых затрат на медикаментозные средства в денежном выражении используют:

• розничные цены на лекарственные средства в аптечной сети (при анализе расходов на амбулаторное лечение, а также в случаях, когда лекарственные средства приобретаются непосредственно пациентом);

• оптовые цены фирм-дистрибьюторов при анализе расходов на лечение в стационаре.

Предпочтительно использовать усредненные показатели цен.

Фармакоэкономическое моделирование

Моделирование проводится при невозможности получить реальные данные, необходимые для проведения клинико-экономических расчетов в исследовании или наблюдении.

Моделирование может использоваться:

• в случае, когда в клинических исследованиях не изучались отдаленные результаты лечения - результаты клинических исследований дополняются данными из других источников (нерандомизированные исследования, исследования-наблюдения, экспертное мнение и др.);

• при использовании результатов исследований, проведенных в других странах, для принятия клинических и управленческих решений в России;

• при необходимости сделать заключение о целесообразности применения лекарственных средств, схем и методов лечения у групп пациентов, не включавшихся ранее в исследования (например, пациенты с осложненным течением заболевания);

• при необходимости учесть различия в потреблении ресурсов в исследовании и на практике.

Наиболее часто используются следующие виды моделирования:

• построение дерева решений;

• модель Маркова.

При представлении результатов фармакоэкономических расчетов, основанных на моделировании, исследователи должны обосновать необходимость выбора этого типа анализа, сформулировать все условия построения модели (допуски, гипотезы), описать и обосновать выбор литературных источников, данные которых были положены в основу анализа. Должно представляться подробное описание методики моделирования и способов математической обработки данных,

Результаты экономического анализа, основанного на моделировании, рассматриваются как предварительные, однако они могут использоваться для обоснования экономической целесообразности применения лекарственных средств, схем и методов лечения при отсутствии исследований или наблюдений.

Приложение №1

ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ (НПР) ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Сообщение: ☐ первичное ☐ повторное (дата первичного _____)					
ВРАЧ или другое лицо, сообщающее о НПР ФИО: Должность и место работы: Адрес учреждения: Телефон: Подпись: Дата:			ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ Инициалы: Лечение: ☐ амбулаторное ☐ стационарное № амбулаторной карты или истории болезни _____ Возраст: _____ Пол: ☐ М ☐ Ж Вес (кг): _____		
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС), предположительно вызвавшее НПР					
Международное непатентованное название (МНН)					
Торговое название (ТН)					
Производитель, страна					
Номер серии	Путь введения	Суточная доза	Дата начала терапии	Дата обнаружения ПД	Показание
			/ /	/ /	
ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС, принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному решению) Укажите «НЕТ», если других лекарств пациент не принимал					
МНН	ТН	Путь введения	Дата начала терапии	Дата прекращения терапии	Показание
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
НПР, предположительно связанные с приемом лекарственного средства					
Диагноз и/или симптомы:				Дата начала НПР: _____/_____/_____ Дата разрешения: _____/_____ /_____	
☐ Без лечения ☐ Снижение дозы подозреваемого ЛС ☐ Лекарственная терапия			☐ Отмена подозреваемого ЛС ☐ Отмена сопутствующего лечения ☐ Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство)		
Дополнительная лекарственная терапия (если понадобилась)			1. 2. 3.		
Исход: ☐ выздоровление без последствий ☐ угроза жизни ☐ состояние без динамики ☐ смерть			☐ госпитализация или ее продление ☐ инвалидность ☐ рождение ребенка с врожденной аномалией ☐ не известно		
Значимая дополнительная информация, включая анамнестические данные, подозреваемые лекарственные взаимодействия. Для врожденных аномалий указать все другие ЛС, принимаемые во время беременности, а также дату последней менструации. Пожалуйста, приложите дополнительные страницы, если это необходимо.					

Приложение №2

Что такое дженерик (воспроизведенный препарат)

Единого определения понятия «дженерик» до сих пор не существует: ВОЗ (Всемирная Организация Здравоохранения), FDA (Food and drug administration), EMEA (European Medicines Agency), министерства здравоохранения различных стран предлагают свои определения для воспроизведенного препарата, а также критерии, на основании которых дженерик можно считать терапевтически эквивалентным оригинальному препарату. В целом эти критерии совпадают, однако есть определенные различия в оценке значимости и необходимости проведения исследований по терапевтической эквивалентности для доказательства соответствия дженерика оригинальному препарату (т.е. по эффективности и по безопасности).

Без сомнения, наиболее четкая, продуманная и научно обоснованная система оценки эквивалентности дженериков на сегодняшний день существует в США, которая отражена в документах FDA. В соответствии с определением FDA, терапевтическая эквивалентность устанавливается в ходе исследований фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности. Если сомнений в эквивалентности нет, то препарату присваивается соответствующий код, начинающийся с буквы «А», что также означает, что он может рассматриваться как возможный референсный препарат (т.е. препарат сравнения). Если данные биоэквивалентности не исключают потенциальных сомнений в отношении терапевтической эквивалентности фармацевтически эквивалентных препаратов или изучение биоэквивалентности не проводилось (например, для препаратов местного действия), то код оценки терапевтической эквивалентности начинается с буквы «В». Большинство дженериков в соответствии с данной системой кодировки, как правило, получают код «АВ» – это означает, что различия между препаратами потенциально возможны, но эквивалентность подтверждается результатами адекватно выполненных in vitro или/и in vivo исследований. Следует отметить, что проведение специальных клинических исследований, подтверждающих терапевтическую эквивалентность оригинального препарата и дженерика, не предполагается.

ВОЗ определяет терапевтическую эквивалентность оригинального препарата и дженерика (мультиисточникового фармацевтического продукта) несколько иначе. В соответствии с требованиями ВОЗ два фармацевтических продукта считаются терапевтически эквивалентными в том случае, если они фармацевтически эквивалентны (или являются фармацевтически альтернативными) и после введения в одинаковой молярной дозе их эффект в отношении эффективности и безопасности совершенно одинаков при одинаковом способе назначения при одинаковых показаниях. Это доказывается с помощью соответствующих исследований биоэквивалентности, таких как фармакокинетические, фармакодинамические, клинические исследования или в исследованиях in vitro.

С точки зрения EMEA (European Medicines Agency) исследования по биоэквивалентности необходимы не только для того, чтобы продемонстрировать сходство между дженериком и оригинальным препаратом по основным фармакокинетическим показателям. Такие исследования предоставляют реальную возможность перенести данные об эффективности и безопасности, полученные для оригинального препарата, на дженерик, при этом проведение исследований терапевтической эквивалентности не предполагается (исключение – биологические лекарственные препараты).

Российский Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» вводит понятие воспроизведенного лекарственного средства, однако входит в некоторое противоречие с документами других стран. В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ, при проведении процедуры экспертизы воспроизведенных лекарственных средств (к ним как раз и относятся дженерики) должна быть представлена информация, полученная при проведении клинических исследований лекарственных препаратов и опубликованная в специализированных печатных изданиях, а также документы, содержащие результаты исследования биоэквивалентности и (или) терапевтической эквивалентности. Если говорить об исследованиях терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов, то под этим термином понимается вид клинического исследования, проведение которого осуществляется для выявления одинаковых свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также наличия одинаковых показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении.

Относительно вопроса о подтверждении терапевтической эквивалентности сложились определенные противоречия с правилами FDA, также отсутствуют документы, определяющие порядок проведения и критерии оценки результатов таких клинических испытаний. Если обратиться к проверенным временем правилам FDA по определению терапевтической эквивалентности, то для этого должны быть в обязательном порядке соблюдены пять условий: 1) препараты должны быть признаны эффективными и безопасными, 2) они должны быть фармацевтически эквивалентными, включая соответствие по количеству активных ингредиентов, их чистоте, качеству, идентичности, 3) соответствовать стандартам биоэквивалентности при участии в исследовании не менее 24-36 добровольцев, 4) правильно промаркированы и, что не менее важно, 5) произведены в соответствии с требованиями GMP (Good Manufacturing Practice).

Значимость исследований по терапевтической эквивалентности

Несмотря важность показателей биоэквивалнтности при регистрации дженерика, результаты клинических исследований для доказательства эквивалентности сохраняют определенную значимость. В большей мере это касается аналогов фармацевтических средств биологического происхождения (т.н. биосимиляров или биодженериков). Для них исследования терапевтической эквивалентности – одно из условий регистрации. В скором времени такие препараты все чаще будут появляться на фармацевтическом рынке, поскольку сроки действия патентов на ряд оригинальных биопрепаратов (в т.ч. на низкомолекулярные гепараины) заканчиваются. В связи с этим некоторые дженериковые компании уже приступили к разработке производства биосимиляров, хотя химическая структура и технология получения биосимиляров значительно сложнее, чем традиционных химических лекарственных средств. Поскольку биосимиляры имеют сложную трехмерную пространственную структуру, точное количественное содержание препарата в биологических жидкостях бывает достаточно трудно охарактеризовать, поэтому принято считать, что для таких препаратов обычных исследований биоэквивалентности явно недостаточно. Это заставляет регуляторные органы требовать от производителей биосимиляров проведения как доклинических (токсикологических, фармакокинетических и фармакодинамических), так и клинических исследований (т.е. полного представления данных по эффективности и безопасности препарата), а также данных по изучению иммуногенности. К препаратам биологического происхождения относятся гормоны, цитокины, факторы свертывания крови, моноклональные антитела, ферменты, вакцины и препараты, созданные на базе клеток и тканей и т.д.

Что такое «дженериковая замена»

Различия в лечебном эффекте оригинальных лекарств и дженериков или различных дженериков между собой, в принципе, допускаются рядом международных документов. Достаточно давно был введен такой термин, как «дженериковая замена», под которой понимают отпуск лекарственного препарата, коммерческое название которого отличается от выписанного врачом, а химический состав и дозировка действующего начала идентична. В документах Всемирной Медицинской Ассамблеи дается предупреждение, что при отпуске препаратов, не полностью идентичных по химическому составу, биологическому действию или терапевтической эффективности пациент может столкнуться с неадекватным эффектом, т.е. с побочными реакциями или с недостаточной клинической эффективностью. В этом документе обращается особое внимание на то, что государственные службы контроля должны информировать врачей о степени химической, биологической и терапевтической идентичности препаратов, выпускаемых одним или разными производителями, а службы контроля качества, существующие на предприятиях-производителях лекарств, обязаны следить за неуклонным соответствием выпускаемых препаратов утвержденным стандартам.

Несмотря на уже установившиеся методы контроля дженериков, на рынок нередко попадают такие из них, которые явно не соответствуют оригинальным препаратам ни по эффективности, ни по безопасности, а иногда и по тому и другому показателю. Такая ситуация, к сожалению, достаточно типична для нашей страны. Окончательного ответа на этот вопрос пока нет, но, думается, главное заключается в нарушении тех самых принципов доклинической оценки дженериков, о которых было сказано выше. Хорошо известно, что в России стандарт GMP до сих пор не соблюдается при производстве большей части препаратов (считается, что переход всех российских производителей лекарств на стандарт качества GMP должен произойти только к январю 2014 года), и уже одно это создает весомую причину для получения несоответствующих по качеству дженериков.

На какие показатели ориентироваться при выборе воспроизведенных препаратов

С одной стороны, все нормативные документы, а также экономическая целесообразность заставляют врача воспользоваться в первую очередь именно дженериком (если он зарегистрирован). С другой стороны, ряд четко спланированных клинических исследований (неконтролируемые исследования не в счет) свидетельствует о том, что далеко не все дженерики являются полноценными копиями оригинальных препаратов. Большинство российских специалистов, признавая изложенные выше факты, делают вывод о необходимости проведения прямых сравнительных исследований по изучению терапевтической эквивалентности с теми дженериками, которые уже зарегистрированы и чаще всего назначаются в клинике. Отделом профилактической фармакологии ФГУ ГНИЦ ПМ предпринята попытка создания реестра клинических контролируемых рандомизированных исследований, выполненных с дженериками в России (www.cardiodrug.ru).

Таким образом, с одной стороны, нет никаких оснований сомневаться в том, что создание дженерика – полной копии оригинального препарата – дело абсолютно возможное. Однако те или иные отклонения при разработке и производстве дженерика могут отразиться на его качестве. В идеале эти отклонения должны фиксироваться всей системой доклинического контроля, однако на практике, по-видимому, не всегда эта система четко соблюдается, что и приводит к появлению не полностью эквивалентных дженериков. В таких случаях единственным способом подтвердить качество дженерика является проведение методически грамотно спланированных сравнительных клинических испытаний по изучению терапевтической эквивалентности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российский статистический ежегодник 2010. Москва2010.
2. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. Jan 29 2008;117(4):e25-146.
3. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. Apr 15 1998;279(15):1200-1205.
4. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. JAMA. Jan 22-29 1997;277(4):307-311.
5. WorldHealthOrganization. Requirements for adverse reaction reporting. . Geneva,Switzerland: 1975.
6. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. Drug Saf. Feb 1994;10(2):93-102.
7. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. Lancet. Jul 14 2007;370(9582):185-191.
8. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA : the journal of the American Medical Association. Dec 3 2008;300(21):2514-2526.
9. Saito Y, Morimoto T, Ogawa H, et al. Low-dose aspirin therapy in patients with type 2 diabetes and reduced glomerular filtration rate: subanalysis from the JPAD trial. Diabetes Care. Feb 2011;34(2):280-285.
10. Moore TJ, Vollmer WM, Appel LJ, et al. Effect of dietary patterns on ambulatory blood pressure : results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. DASH Collaborative Research Group. Hypertension. Sep 1999;34(3):472-477.
11. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. JAMA : the journal of the American Medical Association. Mar 5 1997;277(9):739-745.
12. Celis H, Yodfat Y, Thijs L, et al. Antihypertensive therapy in older patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur experience in general practice. The Syst-Eur Investigators. Fam Pract. Apr 1996;13(2):138-143.
13. Bulpitt CJ, Fletcher AE, Amery A, et al. The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). Journal of human hypertension. Aug 1994;8(8):631-632.
14. Dahlof B, Devereux R, de Faire U, et al. The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension study: rationale, design, and methods. The LIFE Study Group. American journal of hypertension. Jul 1997;10(7 Pt 1):705-713.
15. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. Sep 10-16 2005;366(9489):895-906.
16. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. American journal of hypertension. Sep 2004;17(9):793-801.
17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA : the journal of the American Medical Association. May 21 2003;289(19):2560-2572.
18. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. Jun 2007; 25(6):1105-1187.
19. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med. Mar 2009;122(3):290-300.
20. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet. Jan 20 2007;369(9557):201-207.
21. Pahor M, Guralnik JM, Salive ME, Corti MC, Carbonin P, Havlik RJ. Do calcium channel blockers increase the risk of cancer? American journal of hypertension. Jul 1996;9(7):695-699.
22. Kizer JR, Kimmel SE. Epidemiologic review of the calcium channel blocker drugs. An up-to-date perspective on the proposed hazards. Archives of internal medicine. May 14 2001;161(9):1145-1158.

23. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Antihypertensive therapy and the risk of malignancies. European heart journal. Aug 2001;22(15):1343-1352.
24. Tenenbaum A, Grossman E, Fisman EZ, et al. Long-term diuretic therapy in patients with coronary disease: increased colon cancer-related mortality over a 5-year follow-up. Journal of human hypertension. Jun 2001;15(6):373-379.
25. Yuan JM, Castelao JE, Gago-Dominguez M, Ross RK, Yu MC. Hypertension, obesity and their medications in relation to renal cell carcinoma. Br J Cancer. May 1998;77(9):1508-1513.
26. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Oncol. Jul 2010;11(7):627-636.
27. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. Lancet Oncol. Jan 2011;12(1):65-82.
28. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA : the journal of the American Medical Association. Aug 23-30 1995;274(8):620-625.
29. Oliver MF. Cholesterol, coronaries, clofibrate and death. N Engl J Med. Dec 14 1978;299(24):1360-1362.
30. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med. Nov 16 1995;333(20):1301-1307.
31. Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, Macfarlane PW, Cobbe SM. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. N Engl J Med. Oct 11 2007;357(15):1477-1486.
32. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA. May 27 1998;279(20):1615-1622.
33. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. Apr 5 2003;361(9364):1149-1158.
34. 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. Aug 21-27 2004;364(9435):685-696.
35. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. Nov 20 2008;359(21):2195-2207.
36. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. Nov 27 2006;166(21): 2307-2313.
37. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009;338:b2376.
38. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med. Nov 12 1987;317(20):1237-1245.
39. Forster T. [Milestone in the treatment of diabetic dyslipidemia: the DAIS Study]. Orv Hetil. Jul 22 2001;142(29):1588-1589.
40. Goldenberg I, Benderly M, Goldbourt U. Secondary prevention with bezafibrate therapy for the treatment of dyslipidemia: an extended follow-up of the BIP trial. J Am Coll Cardiol. Jan 29 2008;51(4):459-465.
41. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. Nov 26 2005;366(9500):1849-1861.
42. Noto H, Kinoshita M. [VA-HIT Study [Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study]]. Nippon Rinsho. Mar 2001;59 Suppl 3:442-447.
43. Farmer JA. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia (the ENHANCE trial). Curr Atheroscler Rep. Mar 2009;11(2):81-82.
44. Амлаев К. Р., Муравьева В. Н. , Чуркин А.А., Творогова Н.А. . Возрастная структура учтенного контингента, употребляющих психоактивные вещества в Российской Федерации. . Профилактика и реабилитация в наркологии. 2002;1:8-11.
45. Александров А.А., Александрова В.Ю., Ваганов А.Д. , др. и. Изучение распространенности курения среди подростков — основа разработки мероприятий по профилактике сердечно¬сосудистых заболеваний. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2003;1: 65-69.
46. Скворцова Е.С., Романова Е.В., Крошнин С. М., . Курение среди подростков-школьников

в Подмосковье. . Материалы конференции «Ситуация, связанная с курением табака в России. Пассивное курение. Лечение табачной зависимости». 2001:48- 52.
47. Левшин В.Ф., Слепченко Н. И. , Радкевич Н.В. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности препарата Табекс при лечении табачной зависимости. . Медицинский вестник. 2009;33:502-503.
48. Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. Int J Clin Pract. May 2006;60(5):571-576.
49. Mihalak KB, Carroll FI, Luetje CW. Varenicline is a partial agonist at alpha4beta2 and a full agonist at alpha7 neuronal nicotinic receptors. Mol Pharmacol. Sep 2006;70(3):801-805.
50. Obach RS, Reed-Hagen AE, Krueger SS, et al. Metabolism and disposition of varenicline, a selective alpha4beta2 acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. Drug Metab Dispos. Jan 2006;34(1):121-130.
51. Rollema H, Coe JW, Chambers LK, Hurst RS, Stahl SM, Williams KE. Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of alpha4beta2 nACh receptors for smoking cessation. Trends Pharmacol Sci. Jul 2007;28(7):316-325.
52. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA. Jul 5 2006;296(1):64-71.
53. Tonstad S. Varenicline for smoking cessation. Expert Rev Neurother. Feb 2007;7(2):121-127.
54. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. Thorax. Aug 2008;63(8):717-724.
55. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA. Jul 5 2006;296(1):47-55.
56. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA. Jul 5 2006;296(1):56-63.
57. Obesity : guidance on the prevention, identification, assessment and mangement of overweight and obesity in adults and children : quick reference guide 1 : for local authorities, schools and early years providers, workplaces and the public. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006.
58. Snow V, Barry P, Fitterman N, Qaseem A, Weiss K. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. Apr 5 2005;142(7):525-531.
59. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. Cochrane Database Syst Rev. 2003(4):CD004094.
60. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care. Jan 2004;27(1):155-161.
61. Sibutramine (Meridia) withdrawn. Med Lett Drugs Ther. Nov 1 2010;52(1350):88.
62. Williams G. Withdrawal of sibutramine in Europe. BMJ. 2010;340:c824.
63. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. Diabetes Care. Dec 2003;26(12):3230-3236.
64. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). Diabetologia. Feb 2006;49(2):289-297.
65. Elmstahl S, Riboli E, Lindgarde F, Gullberg B, Saracci R. The Malmo Food Study: the relative validity of a modified diet history method and an extensive food frequency questionnaire for measuring food intake. Eur J Clin Nutr. Mar 1996;50(3):143-151.
66. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. Feb 7 2002;346(6):393-403.
67. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Diabetes Care. Oct 1998;21(10):1720-1725.
68. Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA. TRIPOD (TRoglitazone In the Prevention Of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. Control Clin Trials. Apr 1998;19(2):217-231.
69. McFarlane SI, Rundek T, Nicasio J, Deshmukh M, Sowers JR. The DREAM trial and the prospect of diabetes prevention. Curr Diab Rep. Jun 2006;6(3):205-206.
70. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med. Apr 22 2010;362(16):1477-1490.

71. Zinman B, Harris SB, Neuman J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. Lancet. Jul 10 2010;376(9735):103-111.
72. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA. Nov 10 2004;292(18):2227-2236.
73. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., Лукина Ю.В., Оганов Р.Г. Первые результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования по применению препарата Акридилол в комбинированной терапии у больных артериальной гипертонией и ожирением или сахарным диабетом 2-го типа (АККОРД). . Кардиология. 2008;8:28-33
74. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. . Сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Исследование КАМЕЛИЯ. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009;5:33-38.
75. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. Chin Med J (Engl). Sep 1995;108(9):710-717.
76. Neal B, Anderson C, Chalmers J, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure lowering in patients with cerebrovascular disease: results of the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) pilot phase. Clin Exp Pharmacol Physiol. May 1996;23(5):444-446.
77. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke. Jun 2005;36(6):1218-1226.
78. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA, McKeith IG, Ford GA. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. Neurology. May 6 2008;70(19 Pt 2):1858-1866.
79. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. Jun 2006;27(11):1341-1381.
80. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. Lancet. Sep 4-10 2004;364(9437):849-857.
81. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet. Apr 13 2002;359(9314):1269-1275.
82. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Lancet. Dec 12 1992;340(8833):1421-1425.
83. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med. May 15 1991;114(10):835-839.
84. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. Nov 16 1996;348(9038):1329-1339.
85. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. Nov 19 1994;344(8934):1383-1389.
86. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. Jul 6 2002;360(9326):7-22.
87. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? Am J Cardiol. Jan 15 2004;93(2):154-158.
88. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA. Nov 16 2005;294(19):2437-2445.
89. Metelitsa VI, Martsevich S, Kozyreva MP, Slastnikova ID. Enhancement of the efficacy of isosorbide dinitrate by captopril in stable angina pectoris. Am J Cardiol. Feb 1 1992;69(4):291-296.
90. Texter M, Lees RS, Pitt B, Dinsmore RE, Uprichard AC. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET) design and methods: evaluation of chronic ACE inhibitor therapy after coronary artery intervention. Cardiovasc Drugs Ther. Apr 1993;7(2):273-282.
91. Lee RT. The PEACE study: limiting the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable coronary artery disease. Curr Atheroscler Rep. May 2005;7(3):211-212.
92. Kleinert S. HOPE for cardiovascular disease prevention with ACE-inhibitor ramipril. Heart Outcomes Prevention Evaluation. Lancet. Sep 4 1999;354(9181):841.
93. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre

trial (the EUROPA study). Lancet. Sep 6 2003;362(9386):782-788.
94. Verdecchia P, Sleight P, Mancia G, et al. Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease. Circulation. Oct 6 2009;120(14):1380-1389.
95. Joyce D, Loebe M, Noon GP, et al. Revascularization and ventricular restoration in patients with ischemic heart failure: the STICH trial. Curr Opin Cardiol. Nov 2003;18(6):454-457.
96. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. N Engl J Med. Apr 2 1981;304(14):801-807.
97. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, et al. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. Eur Heart J. Jan 1992;13(1):28-32.
98. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. Nov 5 2005;366(9497):1622-1632.
99. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet. May 5 2001;357(9266):1385-1390.
100. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med. Sep 3 1992;327(10):669-677.
101. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet. Oct 2 1993;342(8875):821-828.
102. The TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design, and baseline characteristics of the screened population. The Trace Study Group. Am J Cardiol. Apr 7 1994;73(10):44C-50C.
103. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. Lancet. May 7 1994;343(8906):1115-1122.
104. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet. Mar 18 1995;345(8951):669-685.
105. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). N Engl J Med. Sep 3 1992;327(10):678-684.
106. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). Lancet. Mar 18 1995;345(8951):686-687.
107. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. N Engl J Med. Jan 12 1995;332(2):80-85.
108. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet. Sep 7 2002;360(9335):752-760.
109. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med. Nov 13 2003;349(20):1893-1906.
110. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. Dec 2008;29(23):2909-2945.
111. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. Apr 3 2003;348(14):1309-1321.
112. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. Sep 2 1999;341(10):709-717.
113. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet. Aug 13 1988;2(8607):349-360.
114. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and

stroke in high risk patients. BMJ. Jan 12 2002;324(7329):71-86.
115. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. Aug 16 2001;345(7):494-502.
116. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. Nov 5 2005;366(9497):1607-1621.
117. 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. Feb 28 2009;373(9665):723-731.
118. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. Lancet. Jan 23 2010;375(9711):283-293.
119. Stone GW. Ticagrelor in ACS: redefining a new standard of care? Lancet. Jan 23 2010;375(9711):263-265.
120. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. Circulation. Dec 14 2010;122(24):2619-2633.
121. Moukarbel GV, Signorovitch JE, Pfeffer MA, et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. Eur Heart J. Sep 2009;30(18):2226-2232.
122. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation. Oct 28 2008;118(18):1894-1909.
123. Kitchingman GK, Prichard PJ, Daneshmend TK, Walt RP, Hawkey CJ. Enhanced gastric mucosal bleeding with doses of aspirin used for prophylaxis and its reduction by ranitidine. Br J Clin Pharmacol. Nov 1989;28(5):581-585.
124. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin «resistance» and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ. Jan 26 2008;336(7637):195-198.
125. Gasparyan AY, Watson T, Lip GY. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance. J Am Coll Cardiol. May 13 2008;51(19):1829-1843.
126. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA. Apr 4 2001;285(13):1711-1718.
127. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. J Am Coll Cardiol. May 20 2008;51(20):1925-1934.
128. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. Lancet. Oct 16 2010;376(9749):1312-1319.
129. Holmes DR, Jr., Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O'Gara PT, Stein CM. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA «boxed warning»: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. Jul 20 2010;56(4):321-341.
130. Pare G, Mehta SR, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. N Engl J Med. Oct 28 2010;363(18):1704-1714.
131. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet. Oct 9 2010;376(9748):1233-1243.
132. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med. Nov 11 2010;363(20):1909-1917.
133. Simon T, Steg PG, Gilard M, et al. Clinical Events as a Function of Proton Pump Inhibitor Use, Clopidogrel Use, and Cytochrome P450 2C19 Genotype in a Large Nationwide Cohort of Acute Myocardial Infarction: Results From the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Registry. Circulation. Feb 8 2011;123(5):474-482.
134. Ferreiro JL, Ueno M, Capodanno D, et al. Pharmacodynamic effects of concomitant versus staggered clopidogrel and omeprazole intake: results of a prospective randomized crossover study. Circ Cardiovasc Interv. Oct 2010;3(5):436-441.

135. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J. Jul 2007;28(13):1598-1660.
136. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med. Oct 3 1996;335(14):1001-1009.
137. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med. Nov 5 1998;339(19):1349-1357.
138. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAMA. Sep 15 2004;292(11):1307-1316.
139. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. Apr 8 2004;350(15):1495-1504.
140. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Circulation. Aug 31 2004;110(9):e82-292.
141. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A, Kallend D, Smith K. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. Diabetes Res Clin Pract. May 2004;64(2):137-151.
142. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med. Nov 29 2001;345(22):1583-1592.
143. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. Circulation. Dec 7 2004;110(23):3512-3517.
144. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. Dec 18 2002;40(12):2125-2134.
145. Farmer JA. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (the SEAS trial). Curr Atheroscler Rep. Mar 2009;11(2):82-83.
146. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimbe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. Am Heart J. Nov 2008;156(5):826-832.
147. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). . Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(6):58.
148. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, Sanmarco ME, Azen SP, Blankenhorn DH. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up. JAMA. Dec 19 1990;264(23):3013-3017.
149. Brown BG, Hillger L, Zhao XQ, Poulin D, Albers JJ. Types of change in coronary stenosis severity and their relative importance in overall progression and regression of coronary disease. Observations from the FATS Trial. Familial Atherosclerosis Treatment Study. Ann N Y Acad Sci. Jan 17 1995;748:407-417; discussion 417-408.
150. Farnier M, Perevozskaya I, Taggart WV, Kush D, Mitchel YB. VAP II analysis of lipoprotein subclasses in mixed hyperlipidemic patients on treatment with ezetimibe/simvastatin and fenofibrate. J Lipid Res. Dec 2008;49(12):2641-2647.
151. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. Hepatology. Apr 2005;41(4):690-695.
152. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol. Apr 17 2006;97(8A):52C-60C.
153. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. Am J Cardiol. Apr 17 2006;97(8A):77C-81C.
154. Younossi ZM, McCullough AJ. Metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus: impact on disease progression and treatment response. Liver Int. Mar 2009;29 Suppl 2:3-12.
155. Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. Atherosclerosis. May 2004;174(1):193-196.
156. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). Am J Cardiol. Feb 15 2005;95(4):462-468.
157. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. N Engl J Med. Jun 4 1987;316(23):1429-1435.

158. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. N Engl J Med. Aug 1 1991;325(5):293-302.
159. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. Aug 10 2006;355(6):549-559.
160. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. Lancet. Jun 30 1979;1(8131):1374-1376.
161. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. Circulation. Oct 1994;90(4):1765-1773.
162. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. Jan 2 1999;353(9146):9-13.
163. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA. Mar 8 2000;283(10):1295-1302.
164. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. May 31 2001;344(22):1651-1658.
165. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. Feb 2005;26(3):215-225.
166. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet. Jul 5 2003;362(9377):7-13.
167. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. Oct 2008;29(19):2388-2442.
168. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol. Dec 2001;38(7):2101-2113.
169. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. Jan 6 2011;364(1):11-21.
170. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet. May 6 2000;355(9215):1582-1587.
171. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. Dec 6 2001;345(23):1667-1675.
172. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet. Sep 6 2003;362(9386):772-776.
173. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet. Sep 6 2003;362(9386):767-771.
174. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. N Engl J Med. Feb 20 1997;336(8):525-533.
175. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. Sep 29 2001;358(9287):1033-1041.
176. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. BMJ. Mar 23 2002;324(7339):699-702.
177. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. Stroke. Nov 2003;34(11):2741-2748.
178. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci. Nov 1996;143(1-2):1-13.
179. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet. May 20 2006;367(9523):1665-1673.
180. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. Jun 19 2007;146(12):857-867.

181. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. Sep 17 2009;361(12):1139-1151.
182. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med. Feb 12 2009;360(7):668-678.
183. Adherence to long-term therapies : evidence for action. Geneva: WHO; 2003.
184. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin. Sep 2005;21(9):1453-1460.
185. Hosie J, Wiklund I. Managing hypertension in general practice: can we do better? J Hum Hypertens. Jul 1995;9 Suppl 2:S15-18.
186. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. Aug 4 2005;353(5):487-497.
187. Sung JC, Nichol MB, Venturini F, Bailey KL, McCombs JS, Cody M. Factors affecting patient compliance with antihyperlipidemic medications in an HMO population. Am J Manag Care. Oct 1998;4(10):1421-1430.
188. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. Jan 1986;24(1):67-74.
189. Paschal AM, Hawley SR, St Romain T, Ablah E. Measures of adherence to epilepsy treatment: review of present practices and recommendations for future directions. Epilepsia. Jul 2008;49(7):1115-1122.
190. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2004;6(4):159-162.
191. Izzo JL, Black HR, Goodfriend TL. Hypertension primer : the essentials of high blood pressure. 3rd ed. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:390-392.
192. Joyce CR, Caple G, Mason M, Reynolds E, Mathews JA. Quantitative study of doctor-patient communication. Q J Med. Apr 1969;38(150):183-194.
193. Makaryus AN, Friedman EA. Patients' understanding of their treatment plans and diagnosis at discharge. Mayo Clin Proc. Aug 2005;80(8):991-994.
194. Neutel JM, Smith DH. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). Mar-Apr 2003;5(2):127-132.
195. Плавинский С.Л., . Мероприятия по усилению приверженности терапии. 2007:48.
196. Piette JD, Heisler M, Krein S, Kerr EA. The role of patient-physician trust in moderating medication nonadherence due to cost pressures. Arch Intern Med. Aug 8-22 2005;165(15):1749-1755.
197. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly. Am J Hypertens. Jul 1997;10(7 Pt 1):697-704.
198. Lee JY, Kusek JW, Greene PG, et al. Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. Am J Hypertens. Aug 1996;9(8):719-725.
199. Wrigley S, Jackson H, Judd F, Komiti A. Role of stigma and attitudes toward help-seeking from a general practitioner for mental health problems in a rural town. Aust N Z J Psychiatry. Jun 2005;39(6):514-521.
200. Воробьев П.А., ed Клинико-экономический анализ. Москва: «Ньюдиамед»; 2008.
201. ОСТ «Клинико-экономические исследования. Общие положения. 91500.14.0001-2002».