

О.Н. Миллер, д.м.н., профессор кафедры неотложных состояний факультета усовершенствования врачей Новосибирского государственного медицинского университета, Россия

Особенности лечения фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией



О.Н. Миллер

Несомненно, одним из основных принципов лечения больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и имеющейся фибрилляцией предсердий (ФП) считается применение не антиаритмических средств, а препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем, которые способны предотвращать рецидивы тахикардии в пределах 28-29% (уровень доказанности В) за счет ремоделирования камер сердца, в частности левого предсердия.

Из антиаритмических препаратов (ААП), используемых при ХСН с систолической дисфункцией, после купирования ФП синусовый ритм пытаются сохранить с помощью амиодарона, в этих случаях рецидивы аритмии возникают не менее чем у 30% больных; 25% пациентов не в состоянии принимать препарат в течение длительного времени из-за побочных реакций.

Анализ ряда исследований, выполненных в 80-90-е годы прошлого века, показал, что эффективные ААП нередко вызывают аритмогенные побочные эффекты, а в отдельных случаях могут являться непосредственной причиной смерти. Так, в исследовании CAST I (1989) оценивалась эффективность энкаинида и флекаинида в отношении подавления желудочковых аритмий у больных после инфаркта миокарда. В CAST II (1991) определяли эффективность морицизина у пациентов с фракцией выброса (ФВ) менее 40%, перенесших инфаркт миокарда. Данные исследования показали, что, несмотря на эффективное устранение желудочковых экстрасистол (ЖЭ), энкаинид, флекаинид и морицизин увеличивали общую смертность и частоту внезапной смерти, особенно в первые три месяца после инфаркта миокарда, и это объяснялось аритмогенным воздействием препаратов.

При проведении ретроспективного анализа данных исследований в 1994, 1995 годах было отмечено, что применение β-адреноблокаторов явилось независимым фактором снижения риска аритмической смерти на 33%, а «легкое» подавление ЖЭ препаратами, применявшимися в CAST («легкое» — это термин авторов, означающий более высокую степень подавления меньшими дозами), — независимым предиктором уменьшения риска аритмической смерти на 41%. В исследованиях показано, что у пациентов без органического поражения сердца и наджелудочковых аритмий энкаинид и флекаинид не повышали риск внезапной смерти. Таким образом, препараты IC класса можно применять, но необходимо оценивать конкретную ситуацию, касающуюся тяжести течения основного заболевания, интервал QT до назначения ААП, нарушения проводимости и собственно вид нарушения сердечного ритма.

По результатам исследований ESVEM и CASH, хотя и проведенных с некоторыми погрешностями, наметилась общая тенденция более широкого применения соталола и амиодарона у пациентов с угрожающими жизни аритмиями. Но все же применение этих препаратов у больных со «злокачественными» желудочковыми тахикардиями нуждается в более точной оценке, также как и терапия с помощью кардиовертера/дефибрилятора.

При ФП на фоне ХСН с сохраненной систолической функцией роль пропранолена в сохранении синусового ритма и вообще ААП IC класса до сих пор обсуждается. Несмотря на то что результаты исследования CAST не могут быть перенесены на другую категорию пациентов

и существуют важные различия между пропранолоном и флекаинидом или энкаинидом, тем не менее в последние годы наблюдалась общая тенденция, направленная на ограничение использования у больных с желудочковыми аритмиями ААП IC класса.

Необходимо отметить, что более чем 55% пациентов с очевидной ХСН имеют практически нормальную сократимость миокарда (ФВ >50%), и число таких больных будет неуклонно увеличиваться. В подобных случаях целесообразно говорить о пациентах с сохраненной систолической функцией. Частота встречаемости таких больных зависит от тяжести обследуемой популяции и критериев оценки систолической функции, и, как правило, в стационарной и поликлинической практике доля таких больных составляет 30-50%.

Поэтому имеющаяся доказательная база в отношении применения ААП у больных с постинфарктной кардиомиопатией и желудочковыми аритмиями не должна автоматически переноситься на пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ), осложненной ХСН, довольно часто с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) и нарушениями сердечного ритма.

По аналогии с вышесказанным, нельзя сбрасывать со счетов антиаритмические препараты I класса, и прежде всего IC, так как на фармацевтическом рынке давно появились и с успехом применяются новые их представители, в частности пропранолон, у которого диапазон электрофизиологических свойств гораздо шире, чем у «чистых» антиаритмиков IC класса. Наряду с блокадой натриевых каналов, пропранолон (Пропранорм®) оказывает существенное влияние на активность β-адренергических рецепторов, а также калиевых и кальциевых каналов. Иными словами, пропранолон (Пропранорм®), будучи антиаритмическим препаратом IC класса, обладает также свойствами антиаритмиков II, III и IV классов, т.е. частично является β-адреноблокатором, блокатором калиевых каналов и антагонистом кальция.

И, если ретроспективно вернуться вновь к результатам исследований CAST I и CAST II, можно предположить, что аритмогенный эффект при применении ААП IC класса был отмечен у пациентов в достаточно раннем постинфарктном периоде (первые три месяца) и, вероятно, связан не только с «органическим поражением сердца» как таковым, но и с коронарной, ишемической и электрической нестабильностью миокарда, когда любое вмешательство трудно прогнозируемо и может иметь самые неожиданные

последствия, вплоть до отмеченных аритмогенных эффектов препаратов IC класса, впрочем, как и любых других ААП.

В настоящее время существует достаточно большая группа пациентов, не переносивших инфаркт миокарда, имеющих стабильную стенокардию, дисовариальную кардиомиопатию, АГ и ХСН (ФВ >40%), осложненные ФП, с неудовлетворительным опытом применения амиодарона и/или β-адреноблокаторов (или с противопоказаниями к их применению), которым отказывают в использовании ААП IC класса, неправомерно ссылаясь на результаты исследований CAST I и CAST II.

Поэтому даже у больных с органическим поражением сердца нередко приходится использовать ААП I класса, в частности Пропанорм®, несомненно, при отсутствии абсолютных противопоказаний: постинфарктная кардиомиопатия; ХСН с систолической дисфункцией (ФВ менее 40%).

Пропанорм®, будучи антиаритмическим препаратом IC класса, показал высокую антиаритмическую эффективность, не уступающую амиодарону, у больных с АГ и ХСН в отношении сохранения синусового ритма, снижения частоты эпизодов и их суммарной продолжительности и отсутствия ухудшений показателей гемодинамики. А применение препарата Пропанорм® в сочетании с β-адреноблокаторами показывает очень хорошие результаты по предотвращению эпизодов ФП.

Существуют две принципиальные стратегии в лечении больных с ФП:

- Восстановление синусового ритма с помощью медикаментозной либо электрической кардиоверсии и последующая профилактика рецидива ФП (контроль ритма).

- Контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) в сочетании с антикоагулянтной или антиагрегантной терапией при сохраняющейся ФП (контроль частоты).

Выбор наиболее рациональной стратегии у каждого пациента зависит от многих факторов, и далеко не последнюю роль в этом играет форма ФП.

Согласно международным рекомендациям (ACC/ANA/ESC, 2006) выделяют следующие формы ФП:

- впервые возникшая: пароксизмальная или персистирующая;
- рецидивирующая: пароксизмальная или персистирующая;
- постоянная.

Комментарии по поводу классификации ФП по длительности:

1. В случае первой регистрации аритмии, ее обозначают как впервые возникшую, хотя

нельзя исключать предшествующие бессимптомные эпизоды. При двух и более эпизодах ФП аритмия квалифицируется как рецидивирующая. Впервые возникшая и рецидивирующая формы дополнительно описываются как пароксизмальная или персистирующая.

2. При пароксизмальной форме происходит спонтанное восстановление синусового ритма обычно в период до 7 дней (включительно). В 60-70% случаев синусовый ритм восстанавливается спонтанно в течение 24-48 часов.

3. Если для купирования аритмии требуется медикаментозная или электрическая кардиоверсия либо она сохраняется более 7 суток, ФП называют персистирующей.

4. Выделяют также длительную (long-standing) персистирующую ФП, сохраняющуюся более года в связи с возможностью устранения аритмии с помощью инвазивного лечения (HRS/EHRA/ECAS, 2007).

5. Если у пациента встречаются как пароксизмальные, так и персистирующие эпизоды ФП, то в диагноз вносится та форма, которая проявляется у больного чаще.

6. Постоянная ФП сохраняется длительное время при отсутствии эффекта кардиоверсии или при решении не восстанавливать синусовый ритм.

Догоспитальный этап

На этапе первого контакта с пациентом, имеющим ту или иную форму ФП, врачу необходимо решить несколько достаточно сложных вопросов.

- **Нуждается ли данный больной в восстановлении синусового ритма, или ему требуется медикаментозная коррекция ЧЖС (учитывается форма ФП, ее длительность, размеры левого предсердия, наличие тромбозов/эмболических осложнений в анамнезе, электролитных расстройств и заболевания щитовидной железы и др.)?**

- **Оценить безопасность восстановления синусового ритма на догоспитальном этапе: наличие клапанных пороков сердца, тяжелых органических поражений миокарда (постинфарктный кардиосклероз, дилатационная кардиомиопатия, выраженная гипертрофия миокарда), заболеваний щитовидной железы (гипер- и гипотиреоз), наличие и тяжесть ХСН.**

- **Если пациент нуждается в восстановлении синусового ритма, то нужно ли это делать на догоспитальном этапе, либо эта процедура должна проводиться в плановом порядке в стационаре после необходимой подготовки?**

- **Если пациент нуждается в восстановлении синусового ритма на догоспитальном этапе, необходимо выбрать способ его восстановления: медикаментозная или электрическая кардиоверсия или электроимпульсная терапия (ЭИТ).**

Решение вопроса о необходимости восстановления синусового ритма на догоспитальном этапе зависит в первую очередь от сочетания двух факторов: формы ФП, наличия и тяжести расстройств гемодинамики и/или ишемии миокарда.



Рис. 1. Алгоритм действия на догоспитальном этапе при пароксизмальной форме ФП длительностью менее 48 ч

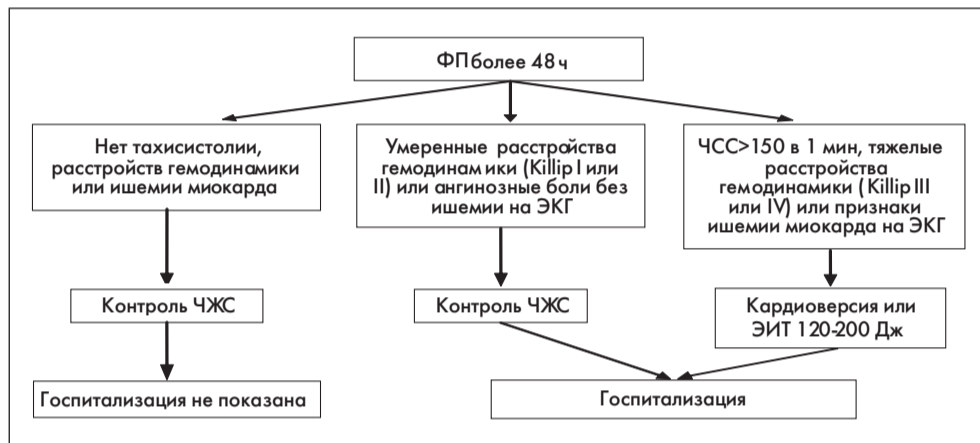


Рис. 2. Алгоритм действий на догоспитальном этапе при пароксизмальной форме ФП длительностью более 48 ч

Показания к восстановлению синусового ритма на догоспитальном этапе

- Длительность ФП < 48 ч (рис. 1).
- Длительность ФП > 48 ч (рис. 2) в сочетании с:
 - выраженной одышкой и влажными хрипами в легких;
 - АГ < 90/60 мм рт. ст., вызванной тахикардией;
 - ангинозными болями, признаками ишемии миокарда на ЭКГ (депрессия ST, подъем ST, отрицательный зубец T);
 - частотой сердечных сокращений (ЧСС) > 150 ударов в минуту.

Показания к госпитализации

1. Впервые выявленная ФП.
2. Пароксизмальная ФП при безуспешности медикаментозной кардиоверсии.
3. Пароксизмальная ФП, сопровождающаяся расстройствами гемодинамики или ишемией миокарда, которую удалось купировать медикаментозно либо с помощью электрической кардиоверсии.
4. При развитии осложнений антиаритмической терапии.
5. Часто рецидивирующие пароксизмы ФП (для подбора антиаритмической терапии).
6. При постоянной форме ФП госпитализация показана при высокой тахикардии, нарастании сердечной недостаточности (для коррекции медикаментозной терапии).

Электрическая кардиоверсия и/или ЭИТ

Дефибрилляцию аппаратами с монофазной формой импульса осуществляют электрическим разрядом с энергией 200 Дж, бифазной – 120-200 Дж.

Для амбулаторно-поликлинических учреждений актуальны два типа дефибрилляторов:

- наружные неавтоматические ручные дефибрилляторы для проведения электрической дефибрилляции и ЭИТ медицинским персоналом;

– автоматические внешние дефибрилляторы для проведения дефибрилляции медицинским и немедицинским персоналом.

В большинстве лечебно-профилактических учреждений достаточно наличия автоматических внешних дефибрилляторов, которые (причем с очень высокой точностью) определяют потребность в проведении электрической дефибрилляции и ее параметры. В крупных лечебно-профилактических учреждениях могут быть уместны классические наружные неавтоматические дефибрилляторы. Работая с ними, следует учитывать, что при проведении ЭИТ особое значение имеет форма импульса дефибриллятора (монофазная или бифазная). Воздействие бифазным импульсом более эффективно и меньше повреждает миокард, чем монофазным. Поэтому при работе с дефибрилляторами, генерирующими монофазный импульс, используют энергию разряда от 200 до 360 Дж, а бифазный импульс – от 120 до 200 Дж.

Методика проведения дефибрилляции при ФП

1. Энергия начального разряда при использовании синхронизированного

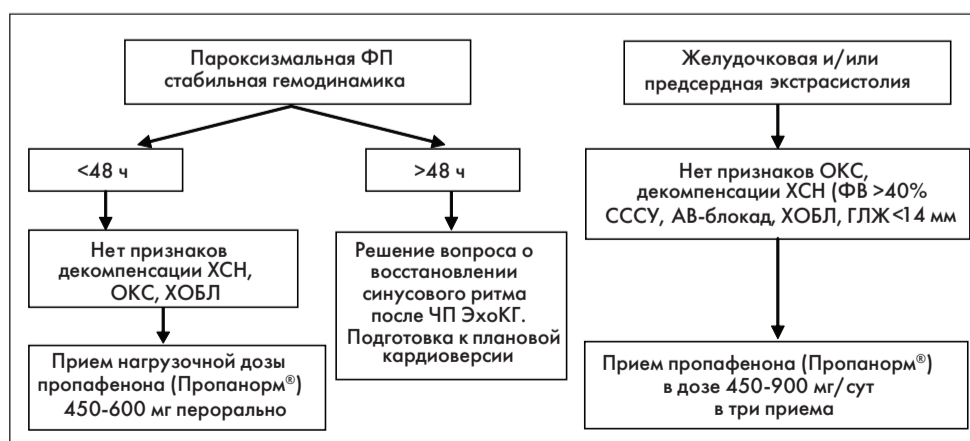


Рис. 3. Тактика применения пропafenона (Пропанорм®) при ФП

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ОКС – острый коронарный синдром, СССУ – синдром слабости синусового узла, АВ-блокада – атрио-вентрикулярная блокада, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЧП ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография.

дефибриллятора (электрическая кардиоверсия) составляет 120 Дж, при использовании несинхронизированного – 200 Дж.

2. При неэффективности первого разряда мощность энергии увеличивается каждый раз на 100 Дж до достижения максимума (360 или 400 Дж).

3. Интервал между двумя последовательными разрядами не должен быть менее 1 мин.

4. Непосредственно перед электрической кардиоверсией или ЭИТ ввести больного в медикаментозный сон.

5. Проконтролировать сердечный ритм.

6. Синхронизировать электрический разряд с зубцом R на ЭКГ (при относительно стабильном состоянии больного).

7. Провести кардиоверсию или ЭИТ (при трепетании предсердий и монофазной форме импульса – мощность разряда 50 Дж).

Какие препараты используют при пароксизмальной форме ФП, показано в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации ACC/AHA/ESC (2006) по фармакологической кардиоверсии при ФП длительностью менее 7 дней включительно (пароксизмальная форма)

Препараты	Путь применения	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Препараты с доказанной эффективностью			
Дофетилид	Внутрь	I	A
Флекаинид	Внутрь или в/в	I	A
Ибутилид	В/в	I	A
Пропафенон	Внутрь или в/в	I	A
Амиодарон	Внутрь или в/в	IIa	A
Менее эффективные или недостаточно изученные препараты			
Дизопирамид	В/в	IIb	B
Прокаинамид	В/в	IIb	B
Хинидин	В/в	IIb	B
Не следует применять			
Дигоксин	Внутрь или в/в	III	A
Соталол	Внутрь или в/в	III	A

Дозы препаратов в клинических исследованиях могут не соответствовать рекомендациям производителей.

Таблица 2. Рекомендации ACC/AHA/ESC (2006) по фармакологической кардиоверсии при ФП длительностью более 7 дней (персистирующая форма)

Препараты	Путь применения	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Препараты с доказанной эффективностью			
Дофетилид	Внутрь	I	A
Амиодарон	Внутрь или в/в	IIa	A
Ибутилид	В/в	IIa	A
Менее эффективные или недостаточно изученные препараты			
Дизопирамид	В/в	IIb	B
Флекаинид	Внутрь	IIb	B
Прокаинамид	В/в	IIb	C
Пропафенон	Внутрь или в/в	IIb	B
Хинидин	Внутрь	IIb	B
Не следует применять			
Дигоксин	Внутрь или в/в	III	B
Соталол	Внутрь или в/в	III	B

Дозы препаратов в клинических исследованиях могут не соответствовать рекомендациям производителей.

Пропафенон (Пропанорм®)

Альтернативной тактикой лечения может быть назначение нагрузочной дозы таблетированных антиаритмических препаратов, что позволяет добиться восстановления ритма не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях – стратегия «таблетка в кармане». Использование антиаритмической терапии перорально для восстановления ритма может значительно улучшить качество жизни пациентов с персистирующей формой ФП.

Результаты последних исследований показали высокую эффективность пропafenона при восстановлении и удержании

Продолжение на стр. 22.

О.Н. Миллер, д.м.н., профессор кафедры неотложных состояний факультета усовершенствования врачей Новосибирского государственного медицинского университета, Россия

Особенности лечения фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией

Продолжение. Начало на стр. 20.

синусового ритма, и согласно последним рекомендациям по диагностике и лечению ФП пропafenон относится к препаратам первого ряда для проведения фармакологической кардиоверсии при персистирующей форме ФП (класс I, уровень доказательности A) (рис. 3).

Преимущества использования стратегии «таблетка в кармане»:

1. Наиболее эффективна у пациентов

непрерывного мониторинга (большой расход пищевой ленты) больной обязательно должен быть подключен к ЭКГ-аппарату с периодическим его включением.

- Введение препарата прекращают при уширении комплекса QRS и удлинении интервала QT более чем на 25%.

- В случае появления нарушений внутрижелудочковой проводимости (QRS $\geq 0,12$ с) немедленно вводят натрий гидрокарбонат (сода) 4% раствор в дозе

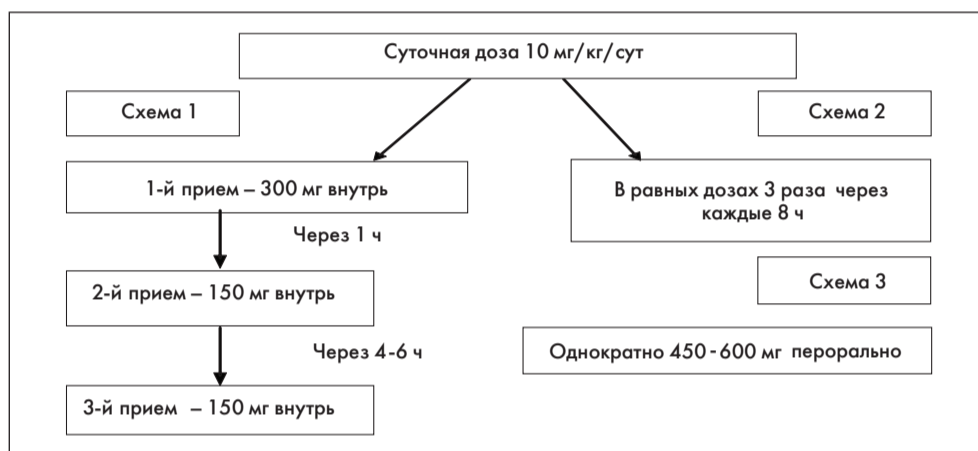


Рис. 4. Схемы использования пропafenона (Пропанорма) в таблетках

с редкими пароксизмами ФП, когда тактика лечения может сводиться только к назначению купирующей антиаритмической терапии.

2. Быстрое восстановление синусового ритма после приема пропafenона (эффективность 56-83%), отсутствие тяжелых побочных эффектов.

3. Отсутствие необходимости в госпитализации, что позволяет значительно улучшить качество жизни больных.

4. Позволяет больному самостоятельно купировать аритмию в амбулаторных условиях, уменьшая стоимость затрат на медицинское обслуживание.

5. Первый прием нагрузочной дозы пропafenона (препарата Пропанорм®) должен быть произведен под наблюдением лечащего врача, после чего можно рекомендовать использовать пропafenон (Пропанорм®) амбулаторно для купирования пароксизмов ФП.

6. Абсолютными противопоказаниями для назначения пропafenона являются дисфункция сино-атриального или АВ-узлов, блокада ножек пучка Гиса, удлинение интервала QT, синдром Бругада, ОКС и декомпенсированная ХСН.

7. Относительными противопоказаниями для его назначения могут быть ХОБЛ – бронхиальная астма и обструктивный бронхит (рис. 4).

Новокаиамид (Прокаиамид) 10% раствор

- Обычно доза составляет 1000-1200 мг, которую следует в 2-10 раз развести физиологическим раствором или 5% раствором глюкозы.

- Вводится препарат внутривенно медленно, со скоростью 20-30 мг/мин (не более 50 мг/мин), т.е. общая длительность инфузии должна быть не менее 20-30 мин (а не 10 мин, как это часто рекомендуют в России).

- В идеале должна проводиться непрерывная запись ЭКГ. При невозможности

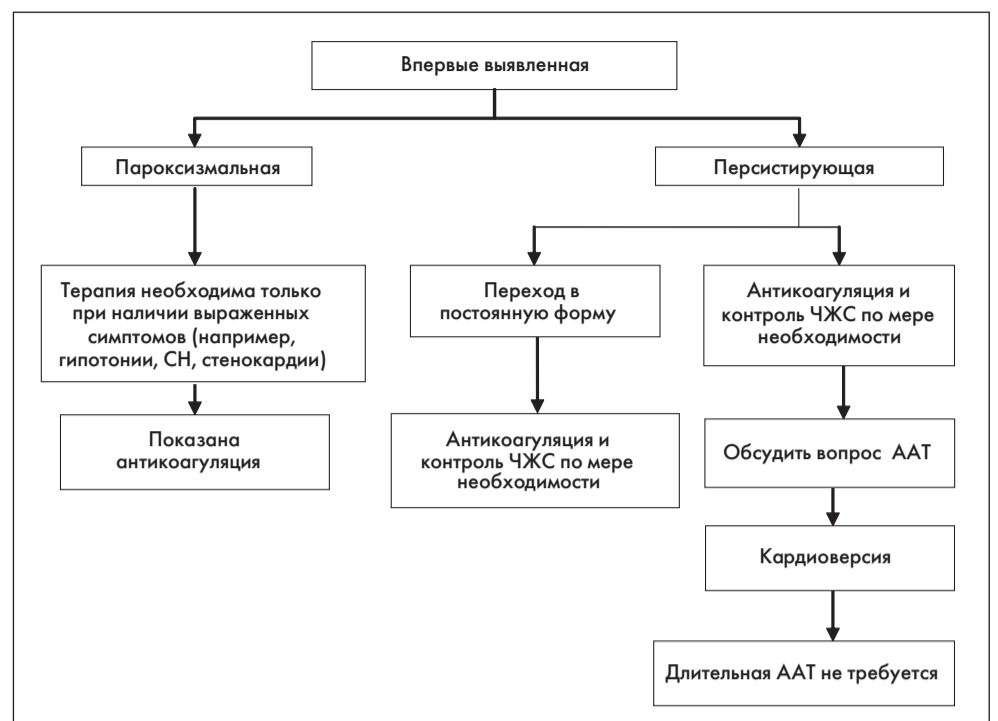


Рис. 5. Фармакотерапия при впервые выявленной ФП
ААТ – антиаритмическая терапия.

50-100 мл внутривенно струйно (устраняет токсическое действие новокаиамид на систему Гиса-Пуркинье).

Амиодарон (Кордарон) 150 мг в 1 ампуле

- Внутривенно: 5-7 мг/кг массы тела в течение 10-15 мин на 5% растворе глюкозы или в течение 30-60 мин на поляризующей смеси (например, при массе тела 60 кг вводить 300 мг препарата внутривенно в течение 10-15 мин или в виде инфузии в течение 30-60 мин).

- Если эпизод ФП не купировался, назначается амиодарон в таблетированной форме до общей дозы 10 г (схему назначения препарата см. далее).

- При наличии ХСН: амиодарон 150 мг внутривенно за 10-15 мин.

Схема назначения амиодарона внутрь (для восстановления синусового ритма):

- Внутрь (в стационаре): 1,2-1,8 г (1200-1800 мг) в день в несколько приемов до общей дозы 10 г, затем поддерживающая доза.

- Например: если вы назначаете 6 таблеток в сутки, то длительность приема может составлять 8 дней (без перерывов). Следить за интервалом QT. При удлинении интервала на 10-15% необходимо перейти к поддерживающей дозе.

- Например: если вы назначили 9 таблеток в сутки, то длительность может быть 5-6 дней. При удлинении интервала на 10-15% необходимо перейти к поддерживающей дозе.

- Внутрь (амбулаторно): 600-800 мг, т.е. по 3 или 4 таблетки в сутки в несколько приемов до общей дозы 10 г (длительность приема от 12 до 16 дней). При удлинении QT интервала на 10-15% перейти на поддерживающую дозу.

При постоянной форме ФП, сопровождающейся тахисистолией желудочков, на догоспитальном этапе целесообразно ограничиться медикаментозной терапией, направленной на урежение ЧЖС, уменьшение признаков левожелудочковой недостаточности, коррекцию артериального давления и купирование болевого синдрома, если они имеют место при ФП, и последующей госпитализацией больного (табл. 3).

В таблицу включены лишь наиболее типичные β -блокаторы, однако можно использовать и другие β -блокаторы в соответствующих дозах (табл. 4).

Критерии контроля ЧЖС при ФП

ЧЖС считается контролируемой, когда она варьирует между 60 и 80 ударами в минуту в покое и 90-110 ударов в минуту при умеренной ФП.

Чаще всего при впервые выявленной ФП применяется следующая тактика (рис. 5):

1. Контроль ЧЖС по мере необходимости, чаще всего с помощью β -адреноблокаторов и/или дигоксина.

2. Антикоагулянты (варфарин) или дезагреганты (ацетилсалициловая кислота – АСК) для профилактики тромбоэмболических осложнений.

3. Обсуждение вопроса ААТ.

4. Обсуждение вопроса о целесообразности восстановления синусового ритма.

5. После восстановления синусового ритма на 1 мес назначается ААТ с целью предупреждения рецидива ФП (длительная терапия не требуется) и антикоагулянт или дезагрегант (АСК).

Список литературы находится в редакции.

Продолжение в следующем номере.

Таблица 3. Острые ситуации. Внутривенные препараты для контроля ЧЖС у больных с ФП

Препарат	Насыщающая доза	Начало действия	Поддерживающая доза
Острые ситуации: Контроль ЧЖС у больных без ДПП			
Дилтиазем (I, B)	0,25 мг/кг в/в в течение 2 мин	2-7 мин	Инфузия 5-15 мг в час в/в
Эсмолол (I, C)	500 мкг/кг в/в в течение 1 мин	5 мин	60-200 мкг/кг/мин в/в
Метопролол (I, C)	2,5-5,0 мг в/в болюсно в течение 2 мин до 3 доз	5 мин	Не применимо
Пропранолол (I, C)	0,15 мкг/кг в/в	5 мин	Не применимо
Верапамил (I, B)	0,075-0,15 мг/кг в/в в течение 2 мин	3-5 мин	Не применимо
Контроль ЧЖС у больных с ДПП			
Амиодарон (IIa, C)	150 мг в течение 10 мин	Дни	0,5-1 мг/мин в/в
Контроль ЧЖС у больных с ХСН без ДПП			
Дигоксин (I, B)	0,25 мг в/в каждые 2 ч, до 1,5 мг	60 мин и более	0,125-0,25 мг/сут в/в или внутрь
Амиодарон (IIa, C)	150 мг в течение 10 мин	Дни	0,5-1 мг/мин в/в

Примечание: ДПП – дополнительные пути проведения.

Таблица 4. Препараты для применения внутрь с целью контроля ЧЖС у больных с ФП. Неострые ситуации и поддерживающая доза

Препарат	Нагрузочная доза	Начало действия	Поддерживающая доза
Контроль ЧЖС			
Дилтиазем (I, B)	Соответствует поддерживающей дозе	2-4 ч	120-360 мг/сут; существует форма с замедленным высвобождением
Метопролол (I, C)	Соответствует поддерживающей дозе	4-6 ч	25-100 мг 2 раза в сутки внутрь
Пропранолол (I, C)	Соответствует поддерживающей дозе	60-90 мин	80-240 мг/сут внутрь
Верапамил (I, B)	Соответствует поддерживающей дозе	1-2 ч	120-360 мг/сут; существует форма с замедленным высвобождением
Контроль ЧЖС у больных с ХСН без ДПП			
Амиодарон (IIb, C)	800 мг/сут в течение 1 нед внутрь, 600 мг/сут в течение 1 нед, 400 мг/сут в течение 4-6 нед	1-3 нед	200 мг/сут внутрь
Дигоксин (I, C)	0,5 мг внутрь	2 дня	0,125-0,375 мг/сут внутрь