

В.Ю. Лишнева, д.м.н., профессор, ГУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарева НАМН України», г. Київ

Возможность применения омега-3 ПНЖК для коррекции вторичной аспиринорезистентности у больных ИБС



В.Ю. Лишнева

На сегодняшний день антитромбоцитарные препараты признаны основным средством профилактики острых сосудистых событий различной локализации с уровнем доказательности 1А. Столь высокому статусу в доказательной медицине антитромбоцитарные препараты обязаны ацетилсалициловой кислоте (АСК), многолетнее и широкомасштабное использование которой способствовало снижению риска патологического внутрисосудистого тромбообразования на 25%.

Согласно современным рекомендациям прием малых доз АСК самостоятельно либо в комбинации с другими антитромбоцитарными препаратами показан практически всем классам пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы либо высоким риском их развития.

Вместе с тем обратной стороной высокого уровня доверия всегда является не меньший уровень ответственности и несколько завышенные ожидания. Поэтому, когда вследствие массового приема АСК не удалось достичь ожидаемого сокращения количества кардио-васкулярных событий, углубленный анализ возможных причин такого несоответствия привел к выявлению феномена резистентности к антитромбоцитарным препаратам, смыслом которого является неудовлетворительная эффективность лечения, которую можно объяснить недостаточным ответом организма на прием антиагрегантов.

Конкретно для каждого препарата резистентность трактовалась как неспособность ингибировать связанный с механизмом действия лекарственного средства путь активации тромбоцитов. В частности, для АСК, механизм действия которой является уменьшение синтеза из арахидоновой кислоты мощного проагреганта тромбоксана A_2 в результате блокирования ЦОГ-1, основой резистентности к препарату считалось генетически детерминированное нарушение этого процесса.

Несмотря на доказанную в исследованиях корреляцию риска развития острых сосудистых событий с уровнем стабильного метаболита тромбоксана B_2 в биологических жидкостях (крови, моче), рутинное определение этого показателя не позволило реально контролировать эффективность АСК.

Почему же случилось так, что оценка уровня продукта, непосредственно характеризующего степень агрегационной активности препарата, не коррелирует с его реальной клинической эффективностью? Если исключить технические ошибки в оценке аспиринорезистентности, связанные с низким комплаенсом, нарушением всасывания и недостаточной индивидуальной дозой, а также методические разногласия относительно точности выбора биологического субстрата для определения уровня тромбоксана B_2 , максимально характеризующего именно функциональное состояние тромбоцитов, а не общую генерацию этого агента организмом, основной причиной явилось недостаточное понимание либо внимание к самому процессу тромбообразования в живом организме.

Дело в том, что агрегационная активность — основа физиологической функции тромбоцитов и исторически сформирована для защиты организма от кровотечений, а значит, имеет большой «запас прочности» в виде различных механизмов активации аспиринонезависимым путем.

Так, у пациентов с сахарным диабетом отмечается сенситизация тромбоцитов простагноидами, результатом которой является нарушение чувствительности клеток к АСК. Существенное снижение антиагрегантной активности АСК к пятому дню после перенесенного аортокоронарного шунтирования связано с активацией изоформы ЦОГ-2 — ЦОГ-2а. Аналогичная ситуация наблюдается также при сахарном диабете и тромбоцитемии.

Атеросклеротический процесс, почечная недостаточность, гипертоническая болезнь ассоциируются с повышением экспрессии ЦОГ-2 выработкой аспириночувствительных эндопероксидов и синтезом тромбоксана без участия ЦОГ-1.

Таким образом, в условиях сосудистой патологии существует значительное количество

механизмов, снижающих клиническую эффективность АСК, вне зависимости от наличия генетических полиморфизмов ЦОГ-1 и тромбоксансинтазы (первичной аспиринорезистентности), которые могут быть классифицированы как вторичная аспиринорезистентность и имеют различную индивидуальную выраженность.

К сожалению, феномен вторичной аспиринорезистентности на сегодняшний день изучен крайне недостаточно. Вместе с тем, как показали проведенные исследования, у 40% больных пожилого возраста с ИБС, длительно принимающих АСК, за 10-летний период развивается вторичная резистентность к препарату (рис.).

Высокая частота случаев вторичной аспиринорезистентности и ее важное клиническое значение (согласно результатам проведенного анализа вторичная аспиринорезистентность ассоциируется с высоким функциональным классом ИБС, наличием сердечной недостаточности, сахарного диабета, артериальной гипертензии) обусловили необходимость поиска возможных механизмов развития указанного состояния у лиц пожилого возраста с ИБС.

Следует отметить, что в проведенных ранее исследованиях была показана существенная зависимость повышения агрегационной активности тромбоцитов в рассматриваемой популяции больных от изменений жирнокислотного состава их мембран, а именно преобладания в мембранах насыщенных жирных кислот (ЖК) при одновременном снижении уровня ненасыщенных и полиненасыщенных.

Эта взаимосвязь вполне объяснима, поскольку жирнокислотный состав играет важную роль в обеспечении структурно-функционального состояния клеточных мембран и, в частности, мембран тромбоцитов. Хорошо известно, что жирные кислоты играют очень важную роль в жизнедеятельности организма. Они служат источником обеспечения энергии, являясь субстратом окисления в митохондриях. Установлено, что окисление жирных кислот протекает в печени, почках, скелетной и сердечной мышцах, жировой ткани. Кроме того, ЖК входят в состав фосфолипидов клеточных мембран, участвуют в обменных и метаболических процессах.

Важное значение имеет нарушение обмена полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в патогенезе атеросклероза. Согласно «жирнокислотной» теории атеросклероза начинается тогда, когда блокада апоВ-100 лигандрецепторного взаимодействия приводит к дефициту в клетках ПНЖК. По определению В.Н. Титова (2001), атеросклероз является синдромом внутриклеточного дефицита эссенциальных ПНЖК, монопатогенетическим и полиэтиологическим процессом.

Необходимо помнить, что ПНЖК значительно различаются по химической структуре, возможности эндогенного синтеза и биологической роли.

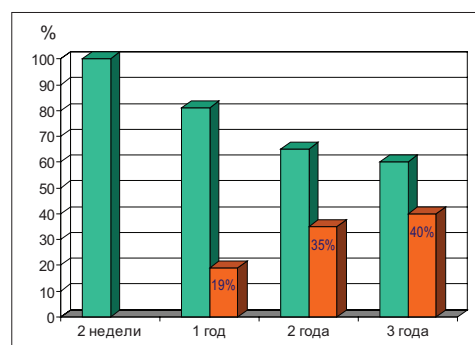


Рис. Частота развития вторичной аспиринорезистентности у больных ИБС старше 60 лет (по данным 10-летнего наблюдения)

Жирные кислоты класса омега-9 могут синтезироваться в организме и являются заменимыми. Омега-3 и омега-6 не способны синтезироваться в организме, их количество зависит от экзогенного поступления с пищей, и такие ЖК называются незаменимыми.

Именно содержание и соотношение классов омега-3 и омега-6 ПНЖК играет ведущую роль в нарушении функциональных свойств мембран клеточных элементов и развитии сосудистой патологии. Доказано, что длительный дефицит омега-3 и омега-6 ПНЖК приводит к увеличению микровязкости мембраны, снижению ее жидкостных свойств и постепенному ухудшению функции клеточных систем. Следует отметить, что характерный для современного человека тип питания ведет к существенному перевесу в его рационе омега-6 ПНЖК. Как правило, отношение поступления омега-6 ПНЖК к омега-3 ПНЖК для современного городского жителя колеблется от 10:1 до 15:1. Идеальное же соотношение должно быть от 2:1 до 4:1.

Омега-3 ПНЖК эффективно конкурируют с омега-6 ПНЖК за циклооксигеназу, что приводит к синтезу простагландинов с измененными свойствами: образующийся таким образом омега-3 простагландин является активным вазодилататором, а омега-6 тромбоксан практически не активирует агрегацию тромбоцитов. Таким образом, содержание в клетках ПНЖК классов омега-3 и омега-6 имеет очень большое биологическое значение и наблюдающееся у больных ИБС достоверное уменьшение уровня этих классов ЖК в мембранах тромбоцитов несомненно может служить причиной повышения их агрегационной активности.

В дополнение к нарушению межфракционного баланса у 62% пожилых пациентов с развившейся аспиринорезистентностью достоверно (в 2 раза по сравнению с контролем) снижен уровень арахидоновой кислоты в мембранах тромбоцитов.

Известно, что высвобождение арахидоновой кислоты из клеточной мембраны и последующий метаболизм происходит в ответ на самые различные факторы (стресс, гипоксию, катехоламины, коллаген и т.д.) и является компенсаторно-приспособительной реакцией. В условиях патологического процесса хроническое воздействие указанных факторов требует постоянного ресинтеза кислоты, однако ассоциирующееся с возрастом нарушение межфракционной трансформации ЖК замедляет процесс восстановления необходимого уровня арахидоновой кислоты в мембране кровяных телец и «перераспределяет» поддержание агрегационной активности тромбоцитов в пользу других механизмов.

Кроме снижения уровня арахидоновой кислоты, в данной группе больных отмечалось не типичное для ИБС соотношение фракций ЖК — в их составе преобладали ПНЖК. Однако уровень ПНЖК был повышен за счет протромбогенной фракции омега-6 ПНЖК, что является дополнительным показателем высокого риска тромбоцитарных осложнений у данного контингента больных и свидетельствует о необходимости обеспечения у них эффективной коррекции уровня агрегации тромбоцитов. Учитывая сказанное, с целью восстановления жирнокислотного состава мембран тромбоцитов, стабилизации их функциональной активности и уменьшения риска развития тромбозов пациентам был назначен препарат омега-3 ПНЖК.

Следует отметить, что препараты омега-3 ПНЖК считаются одним из наиболее перспективных и безопасных классов препаратов для лечения и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Различные кардиологические общества, такие как Американская ассоциация сердца, Американская коллегия кардиологов и Европейское общество кардиологов, включили рекомендации по использованию омега-3 ПНЖК в свои руководства. Рекомендуемая доза омега-3 ПНЖК составляет примерно 1 г/сут.

В Европейских рекомендациях по лечению стабильной стенокардии, опубликованных в 2006 г., указывается на желательность приема омега-3 ПНЖК для пациентов с высоким коронарным риском, а остальным рекомендовано увеличить потребление морепродуктов, богатых омега-3 ПНЖК.

Как свидетельствуют результаты назначения омега-3 ПНЖК пациентам с аспиринорезистентностью, через 10 дней приема препарата исходно повышенный уровень агрегационной активности тромбоцитов снизился в среднем почти на 35%. Важным результатом работы стало то, что у 80% пациентов при повторном назначении АСК на фоне омега-3 ПНЖК отмечалось снижение агрегационной активности тромбоцитов до грани возрастнорной нормы, что может косвенно свидетельствовать о восстановлении чувствительности к АСК.

Следует отметить, что назначение омега-3 ПНЖК в качестве профилактики развития вторичной аспиринорезистентности целесообразно не только больным ИБС, но и всем пациентам с сердечно-сосудистой патологией атеросклеротического генеза, поскольку перераспределение липидного и жирнокислотного состава клеточных мембран в пользу холестерина и насыщенных ЖК является известным патогенетическим механизмом атеросклеротического процесса.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о целесообразности использования омега-3 ПНЖК с целью профилактики развития вторичной аспиринорезистентности и восстановления чувствительности к АСК у больных ИБС и у пациентов с патологией атеросклеротического генеза другой локализации.

В частности, с этой целью может быть рекомендован эффективный лекарственный препарат Витрум Кардио Омега-3.

Витрум Кардио Омега-3 содержит высокие концентрации омега-3 ПНЖК — 500 мг (300 мг ЭПК + 200 мг ДГК).

Прием двух капсул Витрум Кардио Омега-3 в сутки обеспечивает поступление в организм 1000 мг ПНЖК, что соответствует рекомендациям американских и европейских обществ для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Выводы

1. Важным механизмом повышения агрегационной активности тромбоцитов и развития вторичной резистентности к АСК у больных ИБС является нарушение соотношения фракций ЖК в мембранах тромбоцитов.

2. С целью профилактики развития вторичной резистентности к АСК и восстановления чувствительности к препарату больным ИБС (и пациентам с патологией атеросклеротического генеза другой локализации) рекомендован курсовой прием препарата омега-3 ПНЖК (Витрум Кардио Омега-3 в дозе 1000 мг/сут).

3. Одновременное применение АСК и Витрум Кардио Омега-3 благодаря их взаимодополняющему ингибирующему влиянию на уровень агрегационной активности тромбоцитов позволяет достичь более устойчивого, чем при монотерапии, антиагрегантного эффекта и существенно снизить риск развития острых сосудистых событий.

Лечение артериальной гипертензии у пациентов с заболеванием почек

По материалам симпозиума с международным участием «Коморбидные состояния в кардиологии и функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний», 1 марта, г. Киев

Артериальная гипертензия (АГ) регистрируется более чем у 80% пациентов с нарушением функции почек. Повышенный уровень артериального давления (АД) одновременно может являться причиной и следствием хронической болезни почек (ХБП) и значительно ухудшает прогноз таких больных. В связи с этим эффективный контроль АД занимает важное место в лечении пациентов с ХБП, значительно снижая риск развития почечных и сердечно-сосудистых осложнений. Особенностью лечения АГ у больных с ХБП был посвящен доклад заведующего кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Дмитрия Дмитриевича Иванова.

— В настоящее время ХБП определяется как нарушение структуры или функций почек, длящееся более трех месяцев и имеющее последствия для здоровья. Термин ХБП носит собирательный характер и включает ряд нозологических единиц: диабетическая болезнь почек (ДБП) имеет место при сочетании сахарного диабета (СД) и ХБП (KDOQI, 2007, 2012); гипертензивная болезнь почек (ГБП) диагностируется при наличии ХБП, развившейся вследствие АГ; ишемическая болезнь почек — при ХБП, сформировавшейся на фоне атеросклероза. Развитие указанных патологических состояний обуславливает высокий риск сердечно-сосудистой смертности, что является основной причиной летальных исходов у пациентов с ХБП.

ХБП может быть диагностирована независимо от этиологической причины при помощи рутинных диагностических тестов: наличие альбуминурии и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² (KDOQI, 2012). Указанные маркеры в соответствии с рекомендациями KDIGO по лечению АГ при ХБП (2012) легли в основу новой классификации, а также служат главными показателями для оценки прогноза течения ХБП. Для определения СКФ в современных руководствах по нефрологии рекомендуется использование

формулы GFR-EPI. Исключение составляют больные с возможной ожидаемой гиперфильтрацией (начальная стадия СД, АГ), в этом случае используется проба Реберга-Тареева или реносцинтиграфия.

Пациенты с ХБП относятся к группе очень высокого кардиоваскулярного риска, который значительно возрастает при наличии АГ. Коррекция АД у больных данной категории осуществляется с помощью модификации образа жизни и назначения антигипертензивной терапии для достижения целевых показателей АД $<130/80$ мм рт. ст. В современных европейских руководствах по лечению АГ для ведения пациентов с ХБП рекомендованы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), диуретики, бета-адреноблокаторы и препараты с выраженным симпатолитическим эффектом (моксонидин, урапидил). Однако препаратами первой степени важности являются фармакологические агенты, подавляющие активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС), прежде всего — ИАПФ и БРА, которым отдается предпочтение при наличии АГ и микроальбуминурии. В соответствии с последними рекомендациями KDIGO (2012) больным с ХБП (недиализная стадия) при наличии микроальбуминурии 30–300 мг/сут или

>300 мг/сут при АД $>130/80$ мм рт. ст. показано назначение БРА/ИАПФ; при отсутствии микроальбуминурии ИАПФ/БРА назначаются при АД $>140/90$ мм рт. ст.

Пациентам с диабетической болезнью почек при уровне микроальбуминурии >30 мг/сут и высоком риске диабетической нефропатии или ее прогрессирования блокаторы РАС должны быть назначены независимо от уровня АД.

ИАПФ — препараты, обладающие широкой доказательной базой в области кардио- и нефропротекции, наиболее широко используются у больных с АГ и ХБП. Однако группа ИАПФ неоднородна по своему влиянию на функцию почек, поэтому пациентам с ХБП необходимо с осторожностью назначать такие препараты, как периндоприл, лизиноприл. Из представителей группы БРА к таким препаратам относятся лосартан и кандесартан.

Учитывая низкие целевые уровни АД при ХБП, таким больным уже на первых этапах лечения АГ следует назначать комбинированную антигипертензивную терапию, поскольку монотерапия в большинстве случаев не обеспечивает адекватный контроль АД. К преимуществам комбинированного лечения, особенно при назначении фиксированной комбинации препаратов, необходимо отнести:

- более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с увеличением дозы одного препарата;
- снижение риска развития побочных эффектов за счет использования более низких доз каждого из компонентов;
- высокую приверженность больных к соблюдению режима приема препаратов, что обусловлено простотой применения, большей результативностью и лучшей переносимостью терапии.

В клинической практике из антигипертензивных комбинаций, рекомендованных Европейским обществом гипертензии и Европейским обществом кардиологов (ESH/ESC, 2007/2009), сегодня наиболее часто используются комбинации ИАПФ/БРА с диуретиком или АК. В рекомендациях Национального института здоровья и клинического мастерства Великобритании (NICE, 2011) АК отводится особая роль: представители этой группы рекомендованы в качестве препаратов выбора для стартовой терапии у пациентов старше 55 лет (больным до 55 лет на первом этапе лечения рекомендованы ИАПФ). Среди комбинаций в первую очередь называется ИАПФ + АК; комбинация ИАПФ и диуретика является альтернативой. Диуретик также добавляется в качестве третьего компонента к комбинации ИАПФ+АК при необходимости назначения тройной антигипертензивной терапии.

Учитывая что пациенты с АГ и ХБП чаще всего относятся к группе лиц пожилого возраста, препараты группы АК, а также комбинация ИАПФ и АК могут быть для них препаратами выбора в большинстве случаев.

Достаточно перспективным представителем группы АК является препарат нового поколения лерканидипин (оригинальный препарат Занидип® европейской фармацевтической компании Recordati Group). Несомненным преимуществом лерканидипина является сходная с блокаторами РАС способность обеспечивать устойчивую вазодилатацию как афферентных, так и эфферентных артериол клубочков почек, благодаря чему реализуется нефропротекторный эффект.

Лерканидипин единственный из группы АК продемонстрировал выраженные нефропротекторные свойства и способность снижать выраженность альбуминурии, сопоставимые с таковыми ИАПФ рамиприла в многоцентровом



Д.Д. Иванов

рандомизированном двойном слепом исследовании DIAL с участием испытуемых с легкой и умеренной АГ, СД 2 типа и микроальбуминурией. Кроме того, добавление лерканидипина к блокаторам РАС у больных с повышенным АД и сопутствующей ХБП (исследование ZAFRA) обеспечивало дополнительное снижение выраженности альбуминурии и стабильное повышение клиренса креатинина.

В соответствии с данными сравнительного исследования различных АК (амлодипина, феллодипина, нифедипина, лерканидипина) в отношении их влияния на показатели 4-летней смертности пациентов с АГ применение лерканидипина ассоциируется со снижением кардиоваскулярной смертности на 25% по сравнению с другими препаратами своей группы. Кроме того, показатели приверженности к лечению в этом исследовании в группе лерканидипина были на 75% выше по сравнению с таковыми в группах больных, принимавших другие АК. Данный факт можно объяснить тем, что одним из важных преимуществ лерканидипина в сравнении с другими представителями этой группы является более низкая частота развития периферических отеков (Lund-Johansen P. et al., 2003) — наиболее частого побочного эффекта АК.

Назначение комбинации ИАПФ и АК пациентам с АГ и ХБП позволяет обеспечить эффективную кардио- и нефропротекцию благодаря различным механизмам действия препаратов этих групп. В настоящее время на украинском рынке присутствует единственная фиксированная комбинация лерканидипина с эналаприлом: оригинальная комбинация, представлена европейской фармацевтической компанией Recordati Group в виде препарата Корипрен. Эналаприл — представитель ИАПФ, в отношении которого в Украине накоплен наиболее богатый опыт применения в клинической практике. Убедительная доказательная база антигипертензивной эффективности и безопасности, а также доступная цена эналаприла обусловили высокую частоту его назначения больным с АГ различных категорий.

Прямое сравнение эффектов комбинаций ИАПФ и АК эналаприла/феллодипина и эналаприла/лерканидипина (Корипрен) продемонстрировало более эффективное снижение среднего АД при назначении последней комбинации (Quarti F. et al., 2010).

Высокая антигипертензивная эффективность Корипрена была подтверждена в исследовании, в ходе которого в течение трех месяцев приема препарата у пациентов с АГ было достигнуто снижение АД на 28,4/13,5 мм рт. ст., а у лиц, ранее не принимавших антигипертензивной терапии, — на 33,7/16,6 мм рт. ст. При этом частота побочных реакций не превышала 2% (Rump C., 2010). Таким образом, назначение фиксированной комбинации эналаприла/лерканидипина (Корипрена) позволяет надеяться на быстрое достижение целевого уровня АД и снижение кардиоваскулярного риска у больных с АГ и ХБП.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что современной стратегией ведения пациентов с ХБП с АД $>130/80$ мм рт. ст. является назначение антигипертензивной терапии (нередко — комбинации эналаприла/лерканидипина (Корипрена) уже на старте лечения), обеспечивающей выраженный антигипертензивный эффект, низкую частоту развития побочных реакций и высокую приверженность больных к терапии, что, в конечном счете, способствует улучшению прогноза и увеличению жизни таких пациентов.

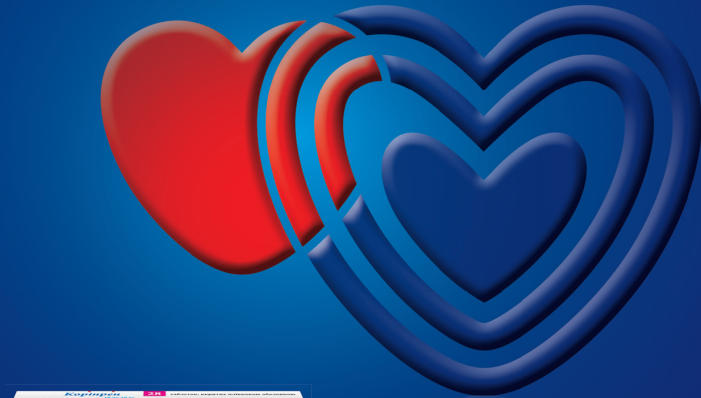
Подготовила **Наталья Малютина**



Корипрен
ЛЕРКАНИДИПИН + ЭНАЛАПРИЛ

ОРИГИНАЛЬНАЯ
КОМБИНАЦИЯ

Подвійна сила
для надійного контролю АД та захисту органів-мішеней



- ♥ досягнення цільового рівня АД
- ♥ надійний контроль АД протягом доби
- ♥ доведена органопротекторна дія¹⁻²
- ♥ висока прихильність пацієнтів до лікування³

RECORDATI

1. Dalla Vestra et al. Diab. Nutr. Metab. — 2004. 2. Robles N. R., Romero B., Garcia de Vinuesa E., Sanchez-Casado E., Cubero J. J. Treatment of Proteinuria with Lercanidipine Associated with Renin-Angiotensin Axis-Blocking Drugs // Renal Failure. — 2010. — V. 32. — P. 192–197. 3. Hair P. L. et al. // Drugs — 2007. — V. 67(1). — P. 95–106.
Інформація про лікарські засоби для професійної діяльності медичних спеціалістів.
Корипрен 10 мг/10 мг, таблетки вкриті плівковою оболонкою. Р.п.в. України ІА/11927/01/02 до 15.12.2016. РЕЦЕПТУРНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ. Показання до застосування. Есенціальна артеріальна гіпертензія. Характеристика та лікувальні властивості. Інгібітори АПФ та блокатори кальцевих каналів: еналаприл та лерканидипін. Еналаприл знижує артеріальний тиск без значного підвищення частоти серцевих скорочень у гіпертензивних пацієнтів, які знаходяться в положенні лежачи на спині і в положенні стоячи. При рекомендованих дозах гіпотонічний і гемодинамічний ефекти тривають щонайменше 24 години. Лерканидипін чинить пролонговану гіпотонічну дію і не виявляє негативних міотропних ефектів внаслідок його високої судинної селективності. Можливі побічні ефекти: головний біль, ниротоксичність, шум у вухах, приплив крові до обличчя, периферичний набряк, анемія, гіпотонія, депресія, цереброваскулярні порушення, парестезія, порушення сну, втомированість, нервозність, затримання зору, кашль, ринорей, задишка, бронхоспазм, ортостатична чи вагальна гіпотонія, інфаркт міокарда, аритмія, стенокардія, тахікардія, нудота, блювання, діарея, запор, сухість у роті, зміна смаку, гіперкаліємія, виразкова хвороба, висипання, гіпергідроз, свербіж, кропив'як, алергія та ін. Для докладної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату. Виробник: Рекордати Індустрія Хіміка е Фармацевтіка С.п.А., Італія. Затверджено до друку: квітень, 2013 р. Представництво «ФК Медікаль» в Україні: вул. Либоничська, 40 м. Київ, 04030. Тел.: (044) 351-18-63.