

# Совет экспертов: современные подходы к терапии пациента кардиологического профиля

**11 мая в Киеве состоялся совет экспертов, организованный при поддержке украинской фармацевтической компании «Микрохим». В мероприятии приняли участие ведущие отечественные специалисты в области кардиологии. Центральной темой дискуссии стала тактика ведения пациентов кардиологического профиля с учетом возможностей украинского фармацевтического рынка, в частности применение нитратов, препаратов ацетилсалициловой кислоты и мельдония. Мероприятие стало площадкой для обмена опытом между специалистами, ознакомления с основными векторами развития кардиологического направления медицины, поддержания связи между врачом и производителем лекарственных средств.**

Руководитель отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай осветил основные принципы антиангинальной терапии больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

— Согласно приказу Министерства здравоохранения Украины от 02.03.2016 г. № 152 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця» было утверждено адаптированное клиническое руководство «Стабільна ішемічна хвороба серця», подготовленное ведущими кардиологами Украины, основанное на принципах доказательной медицины. В соответствии с ее содержанием, цель антиангинальной терапии пациента со стабильной ИБС — улучшение качества жизни больного и предотвращение развития сердечно-сосудистых осложнений.

Важно отметить, что качество жизни пациентов с ИБС напрямую зависит от частоты приступов стенокардии. Кроме того, симптомы стенокардии, о которых сообщают сами пациенты, являются прогностическим фактором летального исхода. Так, по данным исследования D. Mozaffarian и соавт. (2003), в котором приняли участие 8908 пациентов с ИБС, более выраженные симптомы физического ограничения вследствие стенокардии являются предиктором плохого прогноза.

Для Украины оптимизация антиангинальной терапии ИБС особенно актуальна: по данным международного регистра CLARIFY, включающего больных со стабильной ИБС, украинские пациенты на момент включения имели достоверно более тяжелый клинический статус. Большинство из них перенесли инфаркт миокарда (ИМ; 81% участников) и жаловались на приступы стенокардии (86%). При этом у 36% больных имела место стенокардия III функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Таким образом, практически у каждого 2-го пациента с ИБС симптоматика носила выраженный характер.

Одно из основных мест в антиангинальной терапии ИБС занимают нитраты. Эти препараты обладают отчетливым антиишемическим действием, поэтому способны купировать и предупреждать приступы стенокардии, значительно повышать переносимость больным физической нагрузки и улучшать его качество жизни.

Нитроглицерин (НГ) используется в клинической практике около 150 лет. Однако только во второй половине XX в. были созданы новые препараты этого класса (изосорбида динитрат, изосорбид-5-мононитрат) и новые лекарственные формы (для внутривенного введения, для использования в виде аэрозоля, для трансдермального применения в виде мази, пластыря), включая формы с медленным высвобождением препарата

в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Активное изучение механизма действия нитратов в конце XX в. привело к расширению круга показаний к их применению и позволило установить, что молекула оксида азота (NO) играет важную роль в обеспечении нормальной функции эндотелия сосудов.

В настоящее время золотым стандартом терапии приступа стенокардии является применение сублингвального НГ (0,3-0,6 мг/доза) каждые 5 мин до исчезновения боли или максимальной дозы — 1,2 мг за 15 мин. На фармацевтическом рынке Украины НГ представлен рядом препаратов,



в частности прессованными сублингвальными таблетками Нитромакс. Такая форма НГ производится в Украине с 2014 г. и, по сути, является генерической копией препарата Nitrostat всемирно известной компании Pfizer. Для максимального сохранения активности действующего вещества препарат выпускается в стеклянных флаконах (из затемненного стекла) с металлической крышкой и фторопластовым уплотнителем (вместо буферного слоя из хлопка).

Отдельного внимания заслуживает препарат Нитро-Мик («Микрохим», Украина) — НГ в форме спрея, предназначенный для быстрого купирования ангинозных приступов и оказания неотложной помощи при остром коронарном синдроме на догоспитальном этапе. Наличие этилового спирта в составе препарата обеспечивает быстрое всасывание даже у пациентов с повышенной сухостью слизистой оболочки полости рта.

Для антиангинальной терапии ИБС может использоваться также изосорбида динитрат в форме спрея — препарат Изо-Мик («Микрохим», Украина), содержащий 300 доз по 1,25 мг действующего вещества. Он используется для купирования и профилактики приступов стенокардии, острой недостаточности левого желудочка, профилактики и устранения коронароспазма при инвазивных исследованиях коронарных артерий. Преимуществом спрея Изо-Мик является большая по сравнению с НГ (1,5 ч) длительность действия,

что позволяет предупреждать безболевыми эпизодами ишемии, следующие за ангинозным приступом. Следует также отметить, что спрей Изо-Мик характеризуется более мягким действием, чем НГ, что важно для пациентов с плохой переносимостью нитропрепаратов. В тоже время НГ в форме спрея имеет более высокую скорость наступления эффекта. Следует также отметить, что спрей Изо-Мик характеризуется более мягким действием, чем Нитро-Мик, что важно для пациентов с плохой переносимостью нитропрепаратов.

Руководитель отдела симптоматических гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко посвятил свое выступление методам терапии гипертензивных кризов.

— Гипертензивный криз (ГК) представляет собой острый, значительный подъем артериального давления (АД), сопровождающийся клинической симптоматикой поражения органов мишеней, вторичной по отношению к артериальной гипертензии (АГ). Согласно современным представлениям у некоторых пациентов даже повышение систолического АД до 140/90 мм рт. ст. можно расценивать как

повышением АД, ассоциированным с острым поражением органов-мишеней на фоне приема антигипертензивных препаратов. Более того, в настоящее время не собрано достаточного количества данных для определения наиболее эффективного препарата в снижении заболеваемости и смертности.

Каждый тип ГК требует своевременной диагностики и особого подхода к лечению. При осложненных ГК показаны немедленная госпитализация в специализированное отделение и использование внутривенной инфузионной терапии в соответствии с клиническим состоянием. Традиционным подходом к лечению ГК всегда являлось снижение АД (на 25-30%) в течение 1-го часа лечения. Сегодня целесообразным признан дифференцированный подход к снижению АД в зависимости от типа ГК и влияния снижения АД на состояние пациента.

Терапия пациентов с осложненными ГК включает немедленную госпитализацию в специализированное отделение. АД необходимо снизить безотлагательно (в течение 1-го часа с использованием инфузионной внутривенной терапии), постепенно и в соответствии с клиническим состоянием пациента, после чего начинается плановая антигипертензивная терапия. При неосложненных ГК госпитализация в большинстве случаев не обязательна, но в отдельных клинических ситуациях может быть показана. АД нужно снизить постепенно, в течение 24 ч. Медикаментозную терапию рекомендовано назначать перорально.

При наличии у пациента с ГК цереброваскулярных симптомов проводится постепенное снижение АД при значениях >220/130 мм рт. ст. Следует помнить о том, что при ишемическом инсульте назначение антигипертензивных препаратов не рекомендовано. У пациентов с энцефалопатией нужно снижать АД не более чем на 25% от начального уровня или диастолическое АД до <100 мм рт. ст. в течение первых 2 ч. В отсутствие цереброваскулярных симптомов также следует снижать АД не более чем на 25% от начального уровня или диастолическое АД до <100 мм рт. ст. на протяжении первых 2 ч. Быстрое снижение АД необходимо у пациентов с расслаивающейся аневризмой аорты и острой левожелудочковой недостаточностью.

Согласно проведенному в 2008 г. Кокрановскому обзору, наиболее изученными в рандомизированных контролируемых исследованиях препаратами у пациентов с ГК являются нитраты. В связи с этим именно назначение нитратов является наиболее обоснованным выбором в случае ГК. При всех типах осложненных ГК рекомендовано немедленное применение вазодилатора ультракороткого действия нитропруссид натрия внутривенно инфузионно в дозе 0,25-10 мкг/кг/мин. При развитии острой левожелудочковой недостаточности обязательно также включение в терапию диуретиков. Пациентам с расслаивающейся аневризмой аорты рекомендовано применение лабеталола и всех типов β-блокаторов, на фоне которых используются нитропрепараты. В случае развития гиперкатехоламинемии показан фентоламин или лабеталол. Пациентки с эклампсией должны быть госпитализированы в акушерское отделение, а терапия должна включать не только снижение АД, но и выбор соответствующей стратегии ведения родов. Для снижения АД при эклампсии рекомендовано назначение гидралазина и сульфата магния. Применяются также препараты центрального действия и комбинации α- и β-блокаторов или «чистых» β-блокаторов.



Старший научный сотрудник отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, кандидат медицинских наук Анна Федоровна Лысенко представила результаты исследования антиангинальной эффективности препарата мельдоний у пациентов со стабильной ИБС.

— Мельдоний применяется в клинической практике около 25 лет и входит в первую десятку самых назначаемых препаратов в Украине. В основе механизма действия мельдония лежит оптимизация энергетического обмена мышечной клетки в условиях гипоксии. Действующее вещество используется в качестве базового субстрата для синтеза аденозинтрифосфата и является ингибитором окисления жирных кислот / обратимым ингибитором фермента гамма-бутиробетаингидроксидазы (ГББ). Накопление ГББ приводит к нормализации биосинтеза NO и улучшению функции сосудистого эндотелия. Благодаря этим свойствам мельдоний оказывает позитивное влияние на эндотелиальную функцию, тонус кровеносных сосудов и функцию тромбоцитов, что особенно важно для пациентов с кардиоваскулярной патологией.

В 1980-е гг. была проведена серия исследований, которые подтвердили антиишемическое действие препарата в условиях гипоксии (как при острой гипоксии, так и после восстановления кровообращения), а также при сердечной недостаточности (СН), вызванной ИМ, у экспериментальных животных: 10-дневный прием мельдония эффективно защищал клетки миокарда от гибели в условиях острой ишемии и после восстановления кровообращения (Sidossis L. et al., 1998). Кроме того, использование мельдония сопровождалось увеличением на 30% продолжительности жизни экспериментальных животных с СН, вызванной ИМ (Hayashi Y. et al., 2000). Нейротропные эффекты мельдония связывают с его холиномиметическими свойствами / стимуляцией ацетилхолиновых рецепторов (Кальвинш И.Я., 2002).

В отношении возможностей мельдония в терапии пациентов с сахарным диабетом (СД) следует отметить, что в экспериментальных работах было выявлено снижение тошачковой и постпрандиальной гипергликемии на фоне назначения данного препарата. Считается, что мельдоний стимулирует выработку инсулина и утилизацию глюкозы. Результаты клинических исследований показали, что у пациентов с СД 2 типа назначение мельдония приводило к достоверному снижению уровня гликозилированного гемоглобина. Кроме того, было продемонстрировано положительное влияние мельдония на течение диабетической ретино- и нефропатии со снижением альбуминурии и повышением клиренса креатинина (Стаценко М.Е., 2012).

Однако вышеперечисленные исследования проводились в очень маленьких популяциях. В наиболее крупном клиническом исследовании мельдония изучалась его антиангинальная эффективность у больных со стабильной стенокардией. В исследовании приняли участие 278 пациентов из 37 клинических центров Грузии, Латвии, Украины и России. Пациенты получали по 1 г мельдония 1 р/сут, длительность терапии составила 1 год. По завершении лечения у участников было зафиксировано выраженное уменьшение клинических проявлений заболевания и повышение качества жизни. Отмечался также достоверный прирост толерантности к физической нагрузке (ТФН).

На базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» с целью изучения эффективности препарата Тризипин («Микрохим», Украина; действующее вещество — мельдоний) было проведено открытое пострегистрационное клиническое исследование, в котором приняли участие 30 пациентов (10 женщин и 20 мужчин, средний возраст — 63,3±1,4 года) с диагнозом ИБС. Средняя продолжительность

ИБС составила 7,8±0,6 года. В исследовании включались пациенты с диагнозом стабильной ИБС, наличием не менее 3 приступов стенокардии в неделю, ощущением ухудшения самочувствия (неспецифические жалобы на усиление болевого синдрома, общий дискомфорт, слабость и т. д.). В качестве критериев эффективности препарата рассматривалось достоверное уменьшение количества приступов стенокардии / снижение необходимости в приеме НГ, а также повышение ТФН по результатам велоэргометрии (ВЭМ; увеличение мощности нагрузки ≥1 ступени (25 Вт) / длительности ≥180 с по сравнению с начальными показателями). В дополнение к базисной терапии участникам назначался препарат Тризипин внутривенно по 500 мг (5 мл) 1 р/сут на физиологическом растворе в течение 12–14 дней.

Результаты исследования показали, что Тризипин (мельдоний) обладает выраженным антиангинальным действием у больных со стабильной ИБС и стенокардией напряжения II–III ФК. По сравнению с исходными данными 2-недельная терапия с применением парентеральной лекарственной формы мельдония в суточной дозе 500 мг сопровождалась примерно 2-кратным уменьшением количества приступов стенокардии и потребности в НГ (p<0,05 для обоих показателей). У каждого 5-го участника исследования под влиянием лечения показатель ФК стенокардии снизился с III до II, а у 2 (6,7%) пациентов — до I ФК. На фоне назначения Тризипина у больных повышалась ТФН, учитывая мощность ВЭМ (+18,8 Вт) и продолжительность нагрузки до появления стенокардии и/или ЭКГ-признаков ишемии (+136,7 с; p<0,01 для обоих показателей). Прием препарата характеризовался хорошей переносимостью, не было зарегистрировано ни одного случая возникновения побочных реакций.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины представлена пролонгированная лекарственная форма мельдония для перорального приема Тризипин лонг, обеспечивающая равномерное высвобождение действующего вещества в течение 12–16 ч, что позволяет снизить кратность приема до 1 р/сут и таким образом повысить приверженность пациента к терапии. Благодаря удобству пролонгированной пероральной формы Тризипин лонг может более широко применяться в клинической практике.

**Заведующий отделом клинической фармакологии и фармакотерапии ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Юрий Степанович Рудык** представил доклад «Оценка эффективности и безопасности применения Ацекора Кардио у пациентов с ИБС: промежуточные данные клинического исследования».

— Антитромбоцитарные препараты — важная составляющая современной медикаментозной профилактики тромбоэмболических осложнений (острые ишемические атаки различной локализации, ишемический инсульт, острый коронарный синдром). В схеме лечения ИБС одно из ведущих мест занимает антиагрегантная терапия, адекватность которой во многом определяет дальнейший прогноз в отношении возникновения сердечно-сосудистых событий различной степени тяжести.

Ацетилсалициловая кислота (АСК), используемая в антиагрегантной терапии в дозе 100 мг, влияет на прогноз заболевания у пациентов с ИБС. АСК относится к группе ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ). Блокада ЦОГ приводит к блокаде тромбоксана A<sub>2</sub>, препятствуя трансформации неактивных тромбоцитов в активные. Следует отметить, что АСК начинает действовать не на этапе адгезии тромбоцитов, а на начальной стадии агрегации, когда деформированные тромбоциты выделяют большое количество индукторов агрегации: аденозиндифосфата, серотонина, фактора активности

тромбоцитов и др., способствующих слипанию кровяных пластинок.

При назначении АСК перед врачом и пациентом всегда возникает проблема негативного влияния терапии на ЖКТ. Воздействии АСК на ЖКТ осуществляется при помощи двух механизмов:

- системного действия, проявляющегося в одинаковой степени при различных способах введения препарата (реализуется через нарушение синтеза простагландинов и не связано с путем введения АСК);
- местного раздражающего действия, связанного с непосредственным воздействием АСК на слизистую оболочку желудка и являющегося наиболее частой причиной отказа пациентов от приема препарата.

Применение АСК даже в небольших дозах (50–75 мг) может вызывать повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и желудочные кровотечения, причем чем больше доза препарата и длительнее его воздействие, тем выше риск возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Необходимость создания новой формы аспирина с более мягким воздействием на ЖКТ обусловила научный поиск в этой области и появление кишечнорастворимой формы АСК. Более щадящее воздействие на ЖКТ кишечнорастворимых форм АСК объясняется их способностью всасываться в тонком кишечнике в отличие от обычной формы АСК, всасывание которой происходит в желудке. Исследования показали, что незначительное снижение биодоступности препарата не приводит к уменьшению его антиагрегантной активности.

На базе ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» было проведено открытое рандомизированное исследование, в котором приняли участие 150 пациентов с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия напряжения II–III ФК, а также 10 лиц, которые составили контрольную группу. Всем участникам проводилось объективное обследование, клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи, тромбоцитограмма, исследование спонтанной и индуцированной (аденозиндифосфат (АДФ), арахидоновая кислота) агрегации тромбоцитов (АТ) и фиброзофагогастродуоденоскопия. Целью данного исследования было провести сравнительную оценку эффективности и переносимости лекарственного препарата Ацекор Кардио (таблетки кишечнорастворимые производства компании «Микрохим», Украина) и препаратов Кардиомагнил и Кардиомагнил Форте (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства компании NYCOMED, Дания) в лечении больных с верифицированным диагнозом ИБС. В задачи исследования также входило:

- оценить эффективность антиагрегантной терапии тестируемым и референтными препаратами по показателям спонтанной и индуцированной (АДФ, арахидоновая кислота) АТ до и после 4-недельного курса лечения;
- изучить переносимость и возможные побочные эффекты тестируемого и референтных препаратов;
- сравнить эффективность и переносимость антиагрегантной терапии вышеуказанными препаратами.

Участники исследования были рандомизированы в 3 группы. Пациенты 1-й группы получали Ацекор Кардио (100 мг), 2-й — Кардиомагнил, 3-й — Кардиомагнил Форте (150 мг). Длительность терапии составила 30 дней.

Результаты обследования пациентов на 30-й день показали, что применение препаратов АСК не имело существенного влияния на показатели спонтанной АТ. Оценка агрегатограмм с концентрацией АДФ 10 мкмоль не выявила достоверных различий ни между группами, ни в динамике лечения. АДФ-индуцированная АТ (АДФ-АТ) с концентрацией 2,5 мкмоль выявила достоверное повышение суммарного индекса АТ в динамике лечения у пациентов, получавших

Кардиомагнил 75 мг, что может говорить о недостаточном блокировании АТ в этой группе. Индекс агрегации, индуцированной арахидоновой кислотой, достоверно снижался в процессе лечения во всех группах. При этом его среднее значение в конце исследования в группе Ацекора Кардио было даже ниже, чем в группе, получающей максимальную дозировку Кардиомагнила Форте.

Использование Ацекора Кардио и обеих дозировок Кардиомагнила достоверно не изменило количество лиц с наличием деагрегации тромбоцитов при АДФ-АТ. Переносимость Ацекора Кардио по шкале интенсивности боли была достоверно лучше таковой референтных препаратов.

Подводя итоги исследования, следует отметить, что препарат Ацекор Кардио оказывает достоверное влияние на параметры тромбоцитарного гемостаза у больных со стабильными формами ИБС. По антиагрегантному эффекту Ацекор Кардио не уступает, а в определенных моментах и превосходит референтные препараты. Так, Ацекор Кардио показал эффективность подавления АТ, сравнимую с таковой референтных препаратов. Кроме того, действие Ацекора Кардио было сбалансированным: он обладал достаточным антиагрегационным эффектом, более результативно влиял на АДФ-АТ, чем Кардиомагнил 75 мг, и при этом не оказывал отрицательного воздействия на деагрегацию тромбоцитов, как Кардиомагнил Форте 150 мг. Таблетки Ацекор Кардио хорошо переносятся пациентами с ИБС и имеют более высокий профиль гастроэнтерологической безопасности по сравнению с соответствующим показателем для Кардиомагнила в дозе 75 и 150 мг.

**Координатор медико-биологических исследований компании «Микрохим», доктор биологических наук, профессор Игорь Эрнестович Кузнецов** подробно рассказал о технологических решениях при фармацевтической разработке и производстве препаратов для лечения ИБС с улучшенным профилем безопасности и измененной фармакокинетикой.

— Традиционным способом производства сублингвальных таблетированных форм НГ является тритурация, которая обеспечивает быструю дезинтеграцию, но имеет недостатки в отношении однородности массы и дозы активного фармацевтического ингредиента (АФИ), истинности и срока хранения. Украинская фармацевтическая компания «Микрохим» разработала технологию производства сублингвальных таблеток Нитроглицерин и Нитромакс методом прямого прессования без увлажнения и нагревания, которая обеспечивает стабильность НГ. Производство препаратов осуществляется в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice—GMP). На всех стадиях производственного процесса проводится контроль качества промежуточных продуктов и готовых лекарственных форм.

Как известно, недостатком любых таблетированных форм НГ является потеря массы (испарение) действующего вещества во время хранения. В целях минимизации данного недостатка в ходе фармацевтической разработки было изучено влияние ряда полимеров, введенных в состав таблеточной массы, на испарение НГ из таблеток при открытом хранении и термостатировании. В состав таблеточной массы были введены модифицированный крахмал и нерастворимый поливинилпирролидон, что позволило сохранить быструю распадаемость при естественном снижении скорости испарения. Следует также отметить, что Нитромакс упаковывается в стеклянные контейнеры (пеналы) с металлической крышкой с фторопластовым уплотнителем, что фактически повторяет упаковку оригинального референтного

Продолжение на стр. 64.

## Совет экспертов: современные подходы к терапии пациента кардиологического профиля

Продолжение. Начало на стр. 62.

препарата. В коробке находится 4 пенала, что гарантирует сохранение активного препарата при любых обстоятельствах. Сублингвальный дозированный спрей Нитро-Мик является генериком препарата Нитроминт. Состав спрея Нитро-Мик аналогичен составу референтного препарата: доза раствора содержит 0,4 мг НГ. Комбинация вспомогательных веществ в составе спрея обеспечивает большую упругость паров растворителей по сравнению с таковой для НГ, что делает его испарение из раствора невозможным, т. е. точность дозирования НГ из формы спрея в начале и в конце срока хранения превышает данный показатель для сублингвальных таблеток. Прецизионный насос-дозатор производства компании Artar (Германия) обеспечивает однородное дозирование 50 мкл спрея с высокой точностью: относительное стандартное отклонение (RSD) при испытании 10 единиц не превышает 5%.

Спрей Изо-Мик представляет собой генерический аналог препарата Изокет. Препарат используется в профилактике и лечении приступов стенокардии, острого ИМ, острой левожелудочковой недостаточности. Действующее вещество – изсорбида динитрат (ИСДН). Следует отметить, что сублингвальный путь введения является основным преимуществом спреев, поскольку обеспечивает быстрое наступление терапевтического действия и большую биодоступность (60%), тогда как при пероральном приеме средняя биодоступность ИСДН составляет 22%. К тому же форма спрея более удобна в применении за счет таких преимуществ, как малый объем распыляемого раствора (50 мкл); отсутствие необходимости запивать водой, как таблетку;

титрование индивидуальной дозы (1-3 актуации); наличие 300 доз в прозрачном флаконе (большой запас доз и виден остаток); защита от света, химическая инертность (флакон из темного стекла).

Таблетки пролонгированного действия Дикор Лонг («Микрохим», Украина) представляют собой генерический аналог препарата Кардикет ретард и являются пролонгированной твердой дозированной лекарственной формой (ТДЛФ). Преимуществом пролонгированных ТДЛФ для орального применения по сравнению с препаратами немедленного высвобождения являются большая продолжительность действия активных фармацевтических ингредиентов (АФИ); уменьшение кратности приема и частоты курсовой дозы (повышает комплаенс); снижение размаха колебаний концентрации лекарственного средства в крови и тканях по сравнению с таковым для ТДЛФ с немедленным высвобождением; выравнивание фармакокинетического профиля (концентрация АФИ не выходит за рамки терапевтического диапазона); уменьшение степени индукции ферментов и, соответственно, активации компенсаторных механизмов; снижение частоты проявления неблагоприятных явлений; уменьшение раздражающего действия на слизистую ЖКТ и количества нежелательных последствий при нарушении схемы приема лекарственного средства (особенно для антибиотиков, сульфаниламидов, антиконвульсантов).

Препарат Дикор-Лонг состоит из большого числа микрогранул или микропеллет (диаметр 0,7-1,6 мм). Каждая микрогранула представляет собой отдельный элемент, высвобождающий активный компонент с определенной скоростью. При распаде капсул в водной среде микрогранулы высвобождаются,

распределяются по ЖКТ и ведут себя, как отдельные диффузионные системы. Профиль растворения лекарственной формы обеспечивается суммарным профилем растворения микрогранул, который является более стабильным по сравнению с монолитными формами. Пролонгация обеспечивается пленочной оболочкой. Кинетика высвобождения активного компонента из частицы зависит от состава и количества нанесенного покрытия. Меняя соотношение частиц с различной кинетикой растворения можно управлять суммарным профилем высвобождения активного компонента. В препарат Дикор-Лонг входят микропеллеты 3 формуляций: немедленного, продленного и длительного высвобождения.

Ацекор Кардио («Микрохим», Украина) представляет собой первый отечественный кишечнорастворимый препарат АСК антитромбоцитарного действия. Это генерик препарата Аспирин Кардио. Ядро таблетки Ацекор Кардио покрыто полимерной пленкой, устойчивой к воздействию нейтральной и кислотной среды. Поэтому таблетка, без растворения проходя кислотную среду желудка, попадает в тонкий кишечник, где под действием слабощелочной среды полимерная оболочка растворяется и высвобождается АСК. Таким образом, Ацекор Кардио обладает основным преимуществом кишечнорастворимых форм АСК – более высокой безопасностью длительного применения. Как показало сравнительное исследование препаратов Ацекор Кардио и Аспирин Кардио с применением процедуры биобейвер, первый демонстрирует совпадение профиля растворения с профилем референтного препарата в буферных растворах со значениями pH 1,2; 4,5 и 6,8.

Отдельного внимания заслуживают технологические решения при разработке

препарата Тризипин лонг («Микрохим», Украина). Ввиду высокой растворимости мелдония достичь пролонгации только за счет полимерной матрицы нельзя. В ходе разработки Тризипина лонг дополнительно использовали комбинацию пленочных покрытий из полимеров с различной проницаемостью, что позволило достичь равномерного pH-независимого высвобождения АФИ в течение 12-16 ч. Как уже было отмечено в одном из предыдущих докладов, включение Тризипина в комплексную терапию пациентов со стабильной ИБС и стенокардией напряжения позволяет снизить ФК стабильной стенокардии напряжения и повысить ТФН.

При разработке препарата Армадин Лонг («Микрохим», Украина) пролонгация действия достигается за счет гидрофильной матричной системы на основе водорастворимого полимера высокой вязкости. При попадании матричной таблетки в водную среду полимер набухает и медленно растворяется, из матрицы постепенно вымывается действующее вещество. К преимуществам используемой матричной системы можно отнести то, что pH среды не влияет на растворимость полимера, кинетика растворения таблеток в средах с различным pH совпадает (время высвобождения – 10-12 ч); таблетка растворяется полностью; профилем растворения можно управлять, подбирая марку полимера.

Компания «Микрохим», выпускающая вышеуказанные препараты, является единственным украинским фармацевтическим производителем, который самостоятельно синтезирует ряд субстанций нитроvasодилаторив, включая НГ, и гарантирует их высокое качество на каждом этапе производства согласно требованиям Фармакопеи.

Подготовил **Игорь Кравченко**



### ДАЙДЖЕСТ

## КАРДИОЛОГІЯ

### Отдельные моменты обновленных рекомендаций по СН

В обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов введен новый термин – СН со средней фракцией выброса (ФВ). Данный диагноз ставится в случае показателя ФВ левого желудочка (ЛЖ) от 40 до 49%.

Следующим обновлением стал тот факт, что на сегодняшний день ресинхронизирующая терапия не должна применяться при длительности комплекса QRS на ЭКГ <130 мс. В рекомендациях 2012 г. граничным значением выступал показатель <120 мс. Впервые в рекомендации включено применение ингибитора рецептора ангиотензина/неприлизина.

Во время обсуждения новой классификации было указано, что ранее существовала «серая зона» между СН с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ. Теперь же выделение отдельной группы пациентов с СН и средней ФВ, по мнению авторов, будет способствовать дальнейшему изучению особенностей, патофизиологии и лечения данной категории пациентов.

В следующей презентации обсуждалась медикаментозная терапия пациентов с СН. В частности, вопросы замены ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) на препарат LCZ696 у амбулаторных пациентов, у которых симптоматика сохраняется, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию. Отмечается, что данный подход возможен лишь у пациентов, которые нормально переносят прием ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА). Однако на сегодняшний день остаются некоторые вопросы касательно безопасности препарата, такие как развитие симптомной гипотензии и риск ангионевротического отека.

Пациентам с симптомной СН и ФВ ЛЖ <35% на фоне синусового ритма с частотой >70 уд./мин показано назначение ивабрадина.

#### Другие рекомендации для пациентов с СН II-IV ФК по NYHA и сниженной ФВ ЛЖ:

- комбинация ИАПФ и БРА может применяться только у пациентов, которые получают β-блокатор и имеют непереносимость антагонистов минералокортикоидных рецепторов. При этом данные пациенты требуют жесткого мониторинга;
- несмотря на отсутствие четких данных касательно применения фиксированной дозы комбинации гидралазина и изосорбида динитрата, данный подход может рассматриваться у пациентов с непереносимостью ИАПФ или сартанов;
- применение дигоксина может рассматриваться у пациентов с синусовым ритмом с целью снижения риска госпитализаций (IIb, B);
- прием дигоксина рекомендован только пациентам с наличием фибрилляции предсердий и высокой частотой сокращений желудочков в случае, если другая терапия неэффективна/неприменима;
- препараты дигиталиса могут назначаться лишь при постоянном мониторинге, с осторожностью – у женщин, пожилых пациентов и лиц со сниженной функцией почек. У данной категории пациентов не рекомендован прием пероральных антикоагулянтов (в случае отсутствия фибрилляции предсердий или тромбозов вен), статинов и аспирина

(в случае отсутствия атеросклеротических поражений и ИБС), а также ингибитора ренина. Было показано, что недигидропиридиновые антагонисты кальция ухудшают прогноз, а применение амлодипина и фелодипина возможно при наличии показаний.

Во время презентации, посвященной имплантации различных устройств, было отмечено, что применение ресинхронизирующей терапии показано у пациентов с СН и длительностью QRS от 150 мс и морфологией блокады левой ножки пучка Гиса с целью улучшения симптомов и снижения заболеваемости и смертности – 1А. У пациентов с длительностью комплекса QRS от 130 до 149 мс – 1В. Исходя из результатов исследования EchoCRT, на сегодняшний день не рекомендована имплантация устройства при длительности комплекса QRS менее 130 мс.

Касательно имплантации кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с СН – данная процедура не рекомендована в течение 40 дней после инфаркта миокарда, т. к. не улучшает прогноз, а также у многих пациентов с IV ФК по NYHA.

В отношении острой СН было отмечено, что раннее начало соответствующей терапии при таком состоянии так же важно, как и при остром коронарном синдроме. Рекомендации включают и новый комбинационный алгоритм диагностики и лечения. Так, всем пациентам с остро возникшей одышкой и подозреваемой острой СН рекомендовано определение уровня натрийуретического пептида

Касательно фармакотерапии у данных пациентов – изменения коснулись каждой группы препаратов, включая диуретики, вазодилаторы и инотропные агенты.

### Исходная оценка липидного профиля и дальнейший мониторинг

Всем пациентам с впервые установленным диагнозом ХБП рекомендуется оценка липидного профиля, включающая уровень общего холестерина, холестерина липопротеиновой низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов. Это не только позволяет оценить необходимость назначения начальной статинотерапии пациентам с ХБП в возрасте до 50 лет, но и предоставляет информацию касательно вторичных причин дислипидемии – таких как нефротический синдром, а также позволяет выявить гипертриглицеридемию – частое нарушение липидного обмена у пациентов с ХБП.

В случаях выявления уровня триглицеридов натощак выше 1000 мг/дл или холестерина ЛПНП выше 190 мг/дл возможно привлечение специалиста по дислипидемиям. Комитет KDIGO, однако, не рекомендует последующие рутинные анализы липидов, за исключением случаев, в которых полученные результаты могут повлиять на тактику лечения. Например, оценка липидного профиля 1-2 раза в год у пациента с ХБП в возрасте до 50 лет, который не принимает статины, сможет помочь стратифицировать риск и определить, когда следует инициировать прием статинов.

Ссылки на первоисточники находятся в редакции сайта.

По информации сайта [www.WebCardio.org](http://www.WebCardio.org)