

Поражение сердца при митохондриальных заболеваниях: основные клинические формы и возможности лечения ➔ 1

β-Адреноблокаторы в лечении ИБС и АГ у больных сахарным диабетом ➔ 1

Антидепрессанты при лечении депрессий в кардиологической практике ➔ 8

Еще раз о проблеме взаимозаменяемости лекарств. Взгляд на дженерики с позиций доказательной медицины ➔ 9



КАРДИОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

№ 1 (7) 2014 • ИЗДАНИЕ ДЛЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ РОССИИ И СТРАН СНГ



WORLD HEART
FEDERATION®

β-Адреноблокаторы в лечении ИБС и АГ у больных сахарным диабетом

Роли симпат-адреналовой системы (САС) в развитии ишемии миокарда и артериальной гипертензии (АГ) уже в 50–60-х годах прошлого столетия придавали большое значение, в том числе и в России. Достаточно вспомнить работы Г.Ф. Ланга, А.Л. Мясникова. Было показано, что симпатикотония не только повышает потребность миокарда в кислороде и может приводить к ишемии, повышает и поддерживает уровень артериального давления (АД), но и увеличивает риск ряда других негативных для сердечно-сосудистой системы эффектов, таких как аритмии, гипертрофия миокарда, дисфункция эндотелия, активация тромбоцитов, дислипидемия, инсулинорезистентность.

Интерес к САС еще более возрос после появления в клинической практике препаратов, способных на разных уровнях влиять на ее активность и прогноз пациентов. Среди этих препаратов испытание временем выдержали β-адреноблокаторы (БАБ), эффективно используемые при самых различных состояниях:

- прием БАБ после инфаркта миокарда (ИМ) приводит к снижению смертности и повторных ИМ, поэтому при отсутствии противопоказаний такие пациенты должны принимать БАБ;
- больные с клинически выраженной сердечной недостаточностью (СН) и фракцией выброса < 40 % или бессимптомной дисфункцией левого желудочка, принимающие в оптимальных дозах ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / антагонисты рецепторов ангиотензина (ИАПФ/АРА), должны принимать БАБ с доказанной эффективностью при СН: бисопролол, метопролола сукцинат, карведилол, небиволол (для пожилых пациентов). При декомпенсации может потребоваться временное снижение дозы или отмена БАБ, однако их прием следует возобновить, как только позволит состояние пациента (вновь с малых доз с последующим титрованием);
- при стабильной стенокардии БАБ устраняют симптомы ишемии миокарда и повышают переносимость физических нагрузок, тем самым улучшая качество жизни пациентов, однако влияние БАБ на прогноз таких больных не доказано;



Рафаэль
Гегамович
Оганов

Главный редактор газеты «Кардиология сегодня», академик РАМН, засл. деятель науки РФ, почетный президент РКО, президент фонда «Кардиопрогресс»
roganov@gnicrpt.ru

Дорогие коллеги!

Рад приветствовать вас на III Международном форуме кардиологов и терапевтов, который проводится совместно с Министерством здравоохранения РФ и Всемирной федерацией сердца.

Формат Международного форума кардиологов и терапевтов отличается тем, что для московских и российских врачей будут проводиться мероприятия международного уровня. В рамках форума планируется организация совместных встреч зарубежных и российских экспертов. Научная программа форума посвящена важнейшим достижениям науки в мире, новым направ-

С Л О В О Р Е Д А К Т О Р А

лениям в научных исследованиях, лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, применению передовых медицинских технологий в кардиологии и терапии, повышению качества медицинской помощи населению.

Особое место будет отведено клиническим разборам с участием практических врачей, образовательным курсам, дискуссиям экспертов и лекциям ученых мирового масштаба.

Наиболее интересные работы будут представлены на постерной сессии.

К этому знаковому событию приурочен очередной выпуск нашей газеты «Кардиология сегодня».

Мы постарались сделать этот номер газеты интересным и разноплановым по темам и жанрам, осветить актуальные проблемные вопросы кардиологии. В частности, в номере публикуется статья наших коллег из ГНИЦ профилактической медицины, в которой приводятся данные о проблеме взаимозаменяемости лекарств и взгляд на дженерики с позиций доказательной медицины.

Думаю, врачам будут интересны и другие материалы, опубликованные в газете «Кардиология сегодня», в том числе статья «Поражение сердца при митохондриальных заболеваниях: основные клинические формы и возможности лечения» из отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики МНИИ педиатрии и детской хирургии. Надеюсь, наше издание будет востребовано среди широкого круга врачей – не только кардиологов и терапевтов, но и других специалистов. Мы постараемся оперативно отражать последние события в области кардиологии, как российские, так и мировые.

Уверен, что работа III Международного форума кардиологов и терапевтов будет плодотворной. Многие темы докладов, которые будут обсуждаться на форуме, станут темами публикаций в нашей газете. В следующем номере газеты «Кардиология сегодня» в отчетной статье мы подведем итоги работы форума. Желаю Вам успехов и плодотворной работы!

Уважаемые коллеги, сотрудничайте с газетой, присылайте свои статьи, предлагайте интересные актуальные темы! Обращайтесь со своими предложениями в редакцию газеты!

Т Е М А Н О М Е Р А

Поражение сердца при митохондриальных заболеваниях: основные клинические формы и возможности лечения



Екатерина
Александровна
Николаева

Д.м.н., гл. науч. сотр. отд. психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» МЗ РФ
enikolaeva@pedklin.ru

Общие сведения о митохондриальных заболеваниях

Митохондриальные болезни – большая группа патологических состояний, связанных с генетически детерминированными нарушениями клеточной биоэнергетики. Заболевания отличаются тяжестью клинических проявлений, прогрессирующим течением, ограничением продолжительности жизни пациентов и вносят существенный вклад в показатели инвалидности и смертности как детей, так и взрослых, что определяет актуальность изучения данной патологии.

Энергетический обмен человека представляет собой сложный, многоступенчатый процесс метаболических преобразований: обмен пирувата, окисление жирных кислот, метаболизм цикла Кребса, функционирование дыхательной цепи, окислительное фосфорилирование. Основные этапы энергетического обмена происходят в митохондриях и ведут к аккумуляции макроэргических соединений, что обеспечивает жизнедеятельность клетки и всего организма. Гетерогенность митохондриальных заболеваний обусловлена многокомпонентностью и особенностью генетического кодирования ядерной и митохондриальной ДНК этапов биоэнергетического метаболизма.

Митохондрии – субклеточные структуры, одна из главных функций которых заключается в утилизации и накоплении энергии органических веществ. Уникальность этих органелл связана с наличием собственной, экстраядерной ДНК. Известно, что на митохондриальной ДНК локализованы 37 генов, кодирующих транспортные и рибосомальные РНК и 13 полипептидов дыхательной цепи. Еще в 1980-е годы было установлено, что мутации митохондриальных генов имеют тяжелые клинические

последствия. Однако, если в тот период митохондриальные заболевания диагностировались у отдельных больных, в настоящее время среди взрослого населения их распространенность оценивается как 1:8500, а носительство мутаций митохондриальной ДНК в европейской популяции достигает 1:200. Дефекты митохондриальных генов обычно представлены крупными делециями, сочетающимися с дупликациями (в родословных встречаются спорадически и не наследуются), и точковыми мутациями. Последние наследуются с высоким риском, строго по материнской линии (митохондриальное, материнское или цитоплазматическое наследование). Напротив, отсутствует риск наследования точковой митохондриальной мутации от отца. Это связано с тем, что именно материнская яйцеклетка служит источником основного пула митохондрий для организма ребенка.

В последнее десятилетие существенно трансформировались взгляды специалистов на проблему митохондриальных болезней. Стало очевидным, что дефекты митохондриальных генов представляют лишь относительно небольшую часть рассматриваемой патологии.



Поражение сердца при митохондриальных заболеваниях: основные клинические формы и возможности лечения

➔ 1 Другая часть связана с дефектами генов ядерной ДНК, которые кодируют подавляющее большинство из 1500 митохондриальных протеинов. Так, ядерные гены участвуют в синтезе большинства полипептидов дыхательной цепи, белков-сборщиков субъединиц дыхательной цепи на митохондриальной мембране. Биогенез митохондрий, состояние митохондриальной мембраны также контролируются ядерными генами. Наследование ядерно-кодируемых митохондриальных заболеваний осуществляется согласно законам Менделя: аутомно-рецессивно, аутомно-доминантно или сцепленно с хромосомой X.

Среди менделирующих состояний особо выделяется группа болезней, обусловленных мутациями ядерных генов, отвечающих за репликацию и стабильность митохондриальной ДНК (например, гены *POLG1*, *POLG2*, *Twinkle* и др.). Несмотря на ядерное наследование (аутомно-рецессивное или доминантное), для указанных состояний характерно наличие множественных делеций или деплеции (снижение количества) митохондриальной ДНК. В связи с этим заболевания длительное время рассматривались как митохондриально наследуемые, что противоречило данным генеалогического анализа. Позднее было доказано их ядерное происхождение.

По мере изучения митохондриальных болезней коренным образом изменилось отношение клиницистов к этой патологии. Первоначально заболевания преимущественно именовались «митохондриальной миопатией», несколько позже – «митохондриальной энцефаломиопатией». Однако наблюдения показали, что эти термины совершенно не отражают развивающийся комплекс клинической симптоматики с характерным полисистемным поражением. Нервная система и скелетные мышцы страдают в первую очередь, что обусловлено наибольшей энергозависимостью клеток. Тем не менее у большей части пациентов в патологический процесс вовлекаются внутренние органы, при этом наиболее часто поражаются сердечно-сосудистая и эндо-

ни или органа (например, при оптической нейропатии Лебера, митохондриально наследуемом сахарном диабете), однако нередко и в этих случаях по мере прогрессирования болезни манифестируют признаки миопатии, сердечно-сосудистых и других расстройств.

Поражение сердца при митохондриальных заболеваниях

Согласно мнению разных авторов, сердечно-сосудистые нарушения встречаются приблизительно у 25 % пациентов с митохондриальными болезнями (у больных раннего возраста – в 40 % случаев). Они имеют прогрессирующий характер, проявляются поражением миокарда или проводящей системы сердца, могут встречаться в виде изолированных нарушений (например, изолированная кардиомиопатия), но чаще сочетаются с другой симптоматикой, свойственной митохондриальным заболеваниям (кардиомиопатия + тугоухость, кардиомиопатия + сахарный диабет и др.). Чрезвычайно важно распознать митохондриальное происхождение заболевания, так как от этого зависят особенности ведения пациентов, тактика лечения и прогноз. Причем для правильного прогноза и медико-генетического консультирования необходимо не просто установить сам факт наличия митохондриальной патологии, а предположить дефект конкретного гена (митохондриального или ядерного) и уточнить предположение при молекулярном исследовании.

Сложность диагностики обусловлена клинико-генетическим полиморфизмом митохондриальной патологии. Одна и та же митохондриальная мутация у разных лиц (в том числе родственников) ведет к формированию разных клинических фенотипов, отличающихся не только по степени тяжести, но и по клинической симптоматике. Этот феномен обычно связывают с разным уровнем мутантной митохондриальной ДНК (гомо- или гетероплазмия, пороговый уровень) и ее распределением в тканях. Применительно к ядерной ДНК отмечают различие клинических фенотипов, обуслов-

симптоматика болезни Ли (Leigh) или Липодобный фенотип, сопровождающийся кардиомиопатией, может развиваться при нарушениях любого комплекса дыхательной цепи, дефектах митохондриальных транспортных РНК, недостаточности биосинтеза коэнзима Q10; т.е. заболевание может быть следствием различных мутаций не менее 20 генов как ядерной, так и митохондриальной ДНК. В такой ситуации, опираясь на кардинальные признаки болезни, трудно установить клинический диагноз. Однако отсутствие эффективного лечения делает особенно актуальными вопросы

нов 12S рибосомальной РНК, 1-го и 5-го комплексов дыхательной цепи и цитохрома b. Кроме того, у пациентов с дефектами указанных генов могут наблюдаться нарушения проводимости и синдром преждевременного возбуждения желудочков. Кардиомиопатия бывает изолированной или сочетается с другими проявлениями.

В табл. 1 включены наиболее часто встречающиеся точковые митохондриальные мутации, ведущие к поражению сердца. Как показано в табл. 1, при точковых мутациях митохондриальных генов превалирует

При точковых мутациях митохондриальных генов превалирует гипертрофическая кардиомиопатия необструктивного типа. Дилатационный вариант встречается реже, обычно диагностируется как осложнение при прогрессировании гипертрофического варианта с расширением полостей сердца и систолической дисфункцией. Еще реже наблюдается рестриктивная кардиомиопатия с диастолической дисфункцией.

медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики, которые невозможно решить без точного выявления генного дефекта у конкретного больного ребенка.

Поражение сердца при дефектах митохондриальной ДНК. Сердечно-сосудистые нарушения встречаются и при делециях, и при точковых мутациях митохондриальной ДНК. Самая частая, так называемая «типичная» делеция имеет размер почти 5 тыс. пар нуклеотидов (длина молекулы митохондриальной ДНК составляет 16,5 тыс. пар нуклеотидов). Например, синдром Кернса – Сейра – одно из характерных проявлений данной делеции. Заболевание манифестирует в детском или подростковом возрасте, постепенно появляются отдельные признаки. Основной симптомокомплекс: птоз век, прогрессирующая наружная офтальмоплегия, пигментный ретинит, нарушения сердечной проводимости, мозжечковая атаксия, тугоухость, низкорослость. Поражение проводящей системы встречается почти у 90 % больных, носит прогрессирующий характер, начинаясь с дистальной блокады ножек пучка Гиса, распространяясь на атриовентрикулярный и синусовый узел с формированием полной блокады и появлением жизнеугрожающих приступов типа Морганьи – Адамса – Стокса. В 20 % случаев встречается синдром внезапной смерти. На поздней стадии болезни обычно выявляются признаки дилатационной кардиомиопатии (ДКМП).

Точковых мутаций митохондриальной ДНК к настоящему моменту описано около 250, большинство из них затрагивают гены транспортных РНК, что ведет к нарушению митохондриального синтеза белка. Показано, что поражение сердца в виде кардиомиопатии диагностируется не менее чем у 20–25 % пациентов. В большей степени ассоциированы с кардиомиопатией точковые мутации генов транспортных РНК лейцина, изолейцина и лизина. Несколько реже кардиомиопатия встречается при мутациях генов транспортных РНК глицина, валина, триптофана, тирозина, ге-

гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) необструктивного типа. Дилатационный вариант встречается реже, обычно диагностируется как осложнение при прогрессировании гипертрофического варианта с расширением полостей сердца и систолической дисфункцией. Еще реже наблюдается рестриктивная кардиомиопатия с диастолической дисфункцией. Сроки манифестации сердечных нарушений различны, в некоторых случаях – ранний детский возраст.

Поражение сердца при дефектах ядерных генов, участвующих в энергетическом обмене. Большинство форм ядерно-кодируемых митохондриальных болезней, сопровождающихся вовлечением сердца, характеризуется ранним дебютом (до 2-летнего возраста). Поражение сердца редко бывает изолированным, чаще имеет место системное заболевание. Как указано в табл. 2, в большинстве случаев развивается ГКМП, которая при отдельных формах патологии сочетается с нарушениями проводимости. У взрослых проявления ДКМП нередко (в 25 % случаев) следуют за манифестацией птоза век и офтальмоплегии, что необходимо принимать во внимание при обследовании пациентов.

Большинству представленных в табл. 2 форм свойственно аутомно-рецессивное наследование. Рецессивно, сцепленно с хромосомой X наследуются мутации генов *NDUFA1*, *PDHA*, *TAZ*; аутомно-доминантно передаются мутации генов *POLG1*, *POLG2*, *ANT1*, *Twinkle*, ответственные за прогрессирующую наружную офтальмоплексию у взрослых.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагностика митохондриальных заболеваний основывается на комплексной оценке, прежде всего клинических и генеалогических данных. Следует обратить внимание на состояние здоровья ближайших родственников, возможное наличие у них отдельных проявлений болезни, что характерно для точковых мутаций митохондриальной ДНК. При анализе клинического фенотипа в пользу митохондри-

кринная системы. Клинические признаки у больных встречаются в различных сочетаниях. Это привело к описанию большого числа митохондриальных синдромов, в основном с акронимными наименованиями, что не всегда оправданно, так как не отражает генез заболевания и создает трудность для дифференциальной диагностики и генетического консультирования. Лишь при отдельных формах может наблюдаться изолированное поражение определенной тка-

ленных разными мутациями одного гена. В основе этого явления, по-видимому, лежит различие локализации мутации в генном экзоне, что влечет за собой разную степень нарушения кодируемого белка.

Еще больше затрудняет дифференциальную диагностику сходство клинических фенотипов, обусловленных разными ключевыми генетическими и энзимными дефектами. Так, у детей раннего возраста

Поражение сердца при митохондриальных заболеваниях: основные клинические формы и возможности лечения

Таблица 1. Поражение сердца при точковых мутациях митохондриальной ДНК

Клинический фенотип	Поражение сердца	Другие проявления	Ген	Мутация
MELAS	ГКМП у 30–40 % пациентов, реже ДКМП, синдром WPW	Мигрень, рвота, судороги, гемипарез, гемиянопсия, корковая слепота, афазия, прогрессирующая наружная офтальмоплегия, сенсоневральная тугоухость, деменция; сахарный диабет, низкий рост	<i>MTTL1</i>	3243A > G
MIMYCA	ДКМП или ГКМП	Мышечная слабость, непереносимость физической нагрузки, гиперлактатацидемия	<i>MTTL1</i>	3260A > G 3303C > T
MERRF	ГКМП, гипокинез левого желудочка, синдром WPW у 1/3 пациентов	Миоклонус-эпилепсия, энцефаломиопатия, нейропатия, прогрессирующая деменция, иногда липоматоз	<i>MTTK</i>	8344A > G
Кардиомиопатия с глухотой	Прогрессирующая ДКМП	Тугоухость, мышечная слабость, непереносимость физической нагрузки, гиперлактатацидемия	<i>MTTK</i>	8363G > A
Системное митохондриальное заболевание	ДКМП, прогрессирующая сердечная недостаточность	Энцефаломиопатия, судороги, низкорослость, тугоухость, гломерулосклероз, гиперлактат- и пируватацидемия	<i>MTPI</i>	4269A > G
Системное митохондриальное заболевание	ДКМП	Спастический парализ, атаксия, дизартрия, снижение интеллекта, тугоухость, диабет, птоз, офтальмоплегия	<i>MTPI</i>	4284G > A
Младенческая кардиомиопатия	ГКМП и ДКМП	Инсультоподобные эпизоды, лактат-ацидоз	<i>MTPI</i>	4317A > G
Кардиомиопатия	ГКМП	Отсутствуют	<i>MTPI</i>	4300A > G
Кардиомиопатия	ГКМП	Отсутствуют	<i>MTATP6/MTATP8</i>	8528T > C
Синдром Ли (Leigh)	ГКМП	Задержка (регресс) развития, рвота, гипотрофия, дистония, судороги, тремор, атаксия, иногда птоз, офтальмоплегия, атрофия зрительных нервов, лактат-ацидоз; симметричное поражение базальных ганглиев по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)	<i>MTATP6</i>	8993T > G

Примечание. MELAS – митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды; MIMYCA – матерински наследуемая миопатия и кардиомиопатия; MERRF – миоклонус-эпилепсия, рванные красные мышечные волокна; синдром WPW – синдром Wolf–Parkinson–White.

альной природы болезни свидетельствует полиорганное поражение с преимущественным вовлечением нервной, мышечной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем. Важными диагностическими маркерами служат биохимические показатели: ацидоз, повышение уровня молочной и пировиноградной кислот, гипераммониемия, гипогликемия, умеренное повышение креатинфосфокиназы и трансаминаз, повышенная мочевая экскреция ряда органических кислот: 3-метилглутаконовой, 3-метилглутаровой, метилмалоновой, метаболитов цикла Кребса (фумаровой, кетоглутаровой, янтарной), а также дикарбоновых кислот. Однако необходимо иметь в виду, что изменение этих показателей может быть транзиторным.

Морфологическое исследование биоптата мышечной ткани позволяет выявить такой диагностический критерий патологии, как RRF (рванные, или шероховатые, красные мышечные волокна). При этом следует учитывать, что феномен RRF встречается не при всех формах и в то же время его можно обнаружить при заболеваниях с вторичной митохондриальной дисфункцией, например при болезнях соединительной ткани.

Безусловно, важным критерием диагностики и условием успешной дородовой диагностики (при мутациях ядерной ДНК) служит идентификация генного дефекта. На основании клинической картины и лабораторных изменений у конкретного пациента необходимо определить ген (гены), подлежащий первоочередному исследованию в молекулярно-генетической лаборатории.

Лечение митохондриальных заболеваний, сопровождающихся поражением сердца

Лечение митохондриальных заболеваний представляет очень трудную задачу, что об-

условлено тяжестью нарушений митохондриальной энергетической функции и ее чрезвычайной значимостью для всего организма, отдельных органов и тканей. Лечение назначается в соответствии с патогенезом патологии, который связан с генетическим дефицитом ферментных комплексов дыхательной цепи, окислительного фосфорилирования, дефектом структурных митохондриальных белков и другими нарушениями. В результате происходит расстройство функционирования всей системы тканевого дыхания, нарушается окислительно-восстановительное состояние клеток, в митохондриях и цитоплазме накапливаются

В большей степени ассоциированы с кардиомиопатией точковые мутации генов транспортных РНК лейцина, изолейцина и лизина. Несколько реже кардиомиопатия встречается при мутациях генов транспортных РНК глицина, валина, триптофана, тирозина, генов 12S рибосомальной РНК, 1-го и 5-го комплексов дыхательной цепи и цитохрома b

редуцирующие эквиваленты, что в конечном итоге ведет к лактат-ацидозу. Стратегия лечения митохондриальных болезней заключается в повышении эффективности биологических процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования.

Опыт многих клиницистов свидетельствует, что к настоящему моменту эффективное лечение митохондриальных болезней не разработано. В то же время для облегчения состояния и улучшения качества жизни пациентов назначается комплексная терапия, основным компонентом которой служит группа препаратов, стимулирующих перенос электронов в дыхательной цепи. Дополнительно больным назначают

витамины группы В (никотинамид, рибофлавин), витамины Е и С, карнитин и др. Сочетанное назначение энерготропных препаратов получило ироничное наименование – «митохондриальный коктейль». В то же время многими работами подчеркивается крайне низкая эффективность монотерапии.

Среди лекарственных средств – переносчиков электронов особое значение имеют коэнзим Q10 и цитохром С. Коэнзим Q10 (убихинон) играет важную роль в клеточном дыхании, обеспечивая транспорт электронов от дыхательных комплексов I и II

к комплексу III. Его дополнительное введение в организм повышает активность дыхательной цепи митохондрий. Основанием для назначения коэнзима Q10 являются также данные, свидетельствующие о низком содержании убихинона в сыворотке крови и митохондриях скелетных мышц у больных с митохондриальными болезнями в связи с нарушением его эндогенного синтеза и реактивации дефектными митохондриями.

Цитохром С – одна из ключевых субстанций дыхательной цепи митохондрий, принимающая участие в переносе электронов от комплекса III к комплексу IV – цитохром С-оксидазе. Цитохром С представля-

ет собой протеин, который синтезируется в цитоплазме, транспортируется в митохондрии и расположен на внутренней митохондриальной мембране в комплексе с фосфолипидами.

Цитохромы в качестве простетической группы содержат гем, в состав которого входит атом железа. Переход атома железа из двухвалентного в трехвалентное состояние (восстановленное или окисленное) и обратно обеспечивает акцепцию и передачу электронов. Окисление цитохрома С сопровождается созданием мембранного протонного потенциала, который используется клеткой для синтеза АТФ (окислительное фосфорилирование).

Препарат цитохрома С вырабатывается из ткани сердца крупного рогатого скота. В эксперименте на моделях сердечной недостаточности, ишемии миокарда, метаболического ацидоза, острого отравления окисью углерода и др. доказано выраженное антигипоксическое действие препарата, активация окислительно-восстановительных процессов в тканях. Показано, что препарат быстро всасывается и проникает в клетку.

Под нашим наблюдением находилась большая группа пациентов с разными формами митохондриальной патологии. Среди них следует выделить больных с синдромами Кернса – Сейра, MELAS и Барта. Синдром Кернса – Сейра был диагностирован у 19 детей, 12 из них была проведена молекулярно-генетическая диагностика (Медико-генетический центр РАМН). У 10 пациентов идентифицирована типичная крупная делеция митохондриальной ДНК, у 2 в лейкоцитах периферической крови делеция отсутствовала, что не исключает данный диагноз. У всех детей были выявлены прогрессирующие нарушения проводящей системы сердца. Больные получали комплексное энерготропное лечение, в качестве одного из стимуляторов переноса электронов назначался цитохром С в дозе 4 мл в/м № 10 с повторением курса через 3–4 мес.

Выше подчеркивалось, что тяжесть митохондриальной патологии вынуждает использовать комплекс энерготропных средств для коррекции нарушенных процессов тканевого дыхания. Это создает сложность определения эффективности отдельных препаратов. В то же время нам удалось оценить влияние цитохрома С в коротком 6-дневном курсе монотерапии (по 4 мл в/м № 6) у 7 детей с синдромом Кернса – Сейра и гиперлактатацидемией. Было продемонстрировано убедительное снижение уровня лактата в крови с $5,4 \pm 0,32$ до $3,2 \pm 0,16$ ммоль/л, хотя нормализации уровня достигнуто не было (рис. 1).

Оценка эффективности длительного (12–14 мес) лечения с применением цитохрома С показала заметное улучшение в общем состоянии и самочувствии больных детей ($n = 14$): уменьшение утомляемости, мышечной слабости, моторной неловкости, стабилизация состояния сердечно-сосудистой системы, уменьшение содержания лактата в крови с нормализацией уровня более чем в 25 % случаев (у 4 пациентов). Однако при более длительном (более 3 лет) катамнестическом наблюдении за 8 больными

Поражение сердца при митохондриальных заболеваниях: основные клинические формы и возможности лечения

➡3 было выявлено медленное прогрессирование заболевания с нарастающим поражением проводящей системы сердца и сократительной функции миокарда по типу необструктивной симметричной ГКМП. К 17-летнему возрасту у 5 детей постепенно сформировалась атриовентрикулярная блокада, что требовало своевременной установки пейсмейкера для поддержания нормального сердечного ритма.

При обследовании 8 пациентов с синдромом MELAS изменения сердца в виде ГКМП были выявлены в 3 случаях. Степень гипертрофии была умеренной. Тяжесть состояния больных определялась перенесенными инсультоподобными эпизодами, повторными приступами лактатацидоза, мигреноподобной головной боли. Длительные курсы энерготропной терапии (коэнзим Q10, цитохром С, аргинин и др.) позволили добиться улучшения самочувствия, снижения частоты и тяжести мигренозных приступов, предупреждения инсультоподобных состояний на протяжении 3-летнего наблюдения.

Выраженная эффективность была отмечена при лечении ребенка с синдромом Барта. В возрасте 3 лет у мальчика были выявлены низкорослость, миопатический синдром (слабость, гипотония, нарушение походки), необструктивная симметричная ГКМП (толщина задней стенки левого желудочка 11 мм, межжелудочковой перегородки – 11,8 мм при норме 5,5 мм), транзиторная нейтропения (количество ней-

трофилов 880 в 1 мкл при норме 2300), очень высокая (более чем в 30 раз выше нормы) почечная экскреция 3-метилглутаконовой кислоты. В комплексе лечения ребенка основными препаратами были цитохром С (4 курса в год) и левокарнитин (от 500 до 1000 мг/сут длительно). Благоприятный эффект проявился ликвидацией миопатического синдрома к возрасту 7–8 лет, полной нормализацией эхокардиографических показателей и параметров длины тела к возрасту 9–10 и 12 лет соответственно. Заметно снизилась, но осталась повышенной экскреция 3-метилглутаконовой кислоты (рис. 2).

Заключение

Поражение сердца вносит существенный негативный вклад в состояние пациентов с митохондриальными заболеваниями, в значительной степени определяя уровень летальности и продолжительность жизни. Проблема лечения этих тяжелых заболеваний далека от разрешения. Патогенетическая терапия сердечно-сосудистых нарушений митохондриального происхождения направлена прежде всего на коррекцию тканевого обмена, повышение уровня окислительного фосфорилирования. В комплексе энерготропных препаратов важное место принадлежит цитохрому С – антигипоксическому средству, активатору транспорта электронов в дыхательной цепи. Использование этого препарата способствует стабилизации патологического процесса, а в ряде случаев ведет к значительному улучшению состояния больных.

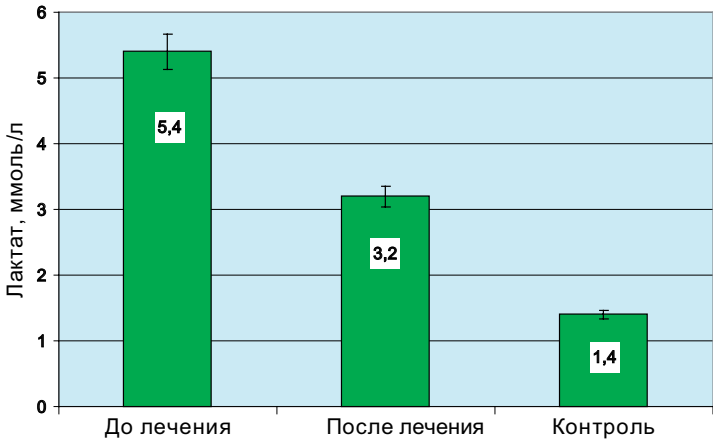


Рис. 1. Динамика уровня лактата в крови у детей с синдромом Кернса–Сейра (n = 7) после курса цитохрома С (4 мл в/м № 6)

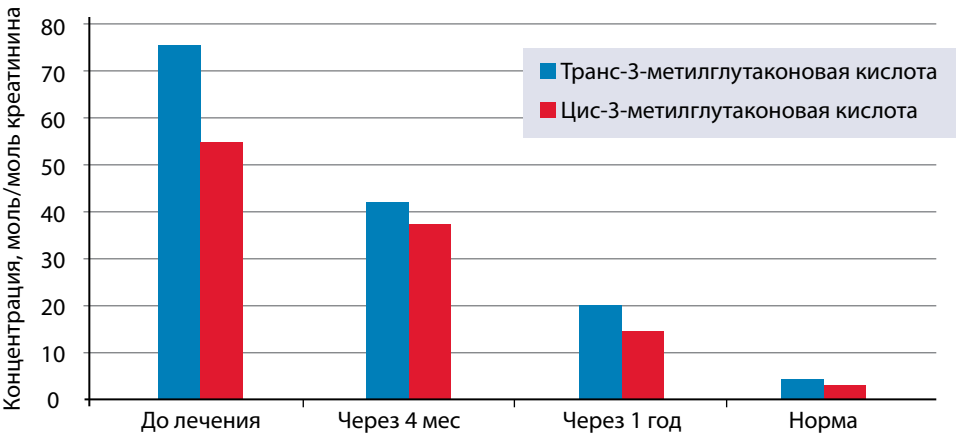


Рис. 2. Динамика органической ацидурии (ммоль/моль креатинина) у ребенка с синдромом Барта

Таблица 2. Поражение сердца при дефектах ядерных генов, участвующих в энергетическом обмене

Клинический фенотип	Поражение сердца	Другие проявления	Ген	Продукт/функция гена
Манифестация в раннем возрасте, в том числе у новорожденных				
Энцефаломиопатия с кардиомиопатией	ГКМП	Нарушение развития, гипотония, гипотрофия, нистагм, атаксия, атрофия зрительных нервов, снижение слуха, лактат-ацидоз; изменение сигнала в области базальных ганглиев и среднего мозга по данным МРТ	NDUFS2, NDUFAF1, ACAD9, SDHA, SDHB, SDHC, COX15, SCO2 и др.	Субъединицы дыхательной цепи, факторы сборки дыхательных комплексов и др.
Энцефаломиопатия с кардиомиопатией и тубулопатией	ГКМП	Дизморфия, микроцефалия, мышечная гипотония, судороги, отеки, тубулопатия, лактат-ацидоз, гипераммониемия; лейкоэнцефалопатия по данным МРТ	MRPS22, MRPS16	Рибосомальные белки
Мультисистемное заболевание с поражением почек	ГКМП	Слабость, гипотермия, дистония, судороги, нистагм, атаксия, нефротический синдром, тубулопатия, атрофия зрительных нервов, пигментный ретинит, нейросенсорная тугоухость, инсультоподобные эпизоды (иногда), лактат-ацидоз; церебральная и мозжечковая атрофия по данным МРТ	COQ2, COQ9	Коэнзим Q10
Энцефаломиопатия с кардиомиопатией и 3-метилглутаконовой ацидурией	ГКМП, желудочковая тахикардия, синдром WPW	Дизморфия, задержка роста и развития, микроцефалия, судороги, гипо/гипертония, контрактуры, поражение печени и почек (иногда), лактат-ацидоз, гипераммониемия, 3-метилглутаконовая ацидурия, реже 3-метилглутаровая и оротовая ацидурия; корковая атрофия, дисгенезия мозолистого тела, гипоплазия белого вещества по данным МРТ	ATP5E, ATPAF2, TMEM70	Субъединица, факторы сборки и функционирования АТФ-синтазы
Синдром Барта (Barth), или 3-метилглутаконовая ацидурия 2-го типа	ГКМП или ДКМП	Низкорослость, миопатия, нейтропения, 3-метилглутаконовая ацидурия	TAZ	Кардиолипин (белок внутренней мембраны митохондрий)
Дилатационная кардиомиопатия, атаксия (DCMA), или 3-метилглутаконовая ацидурия 5-го типа	Тяжелая ДКМП, синдром внезапной смерти	Атаксия, нарушение развития, крипторхизм, гипоспадия, атрофия зрительных нервов (иногда), повышение печеночных ферментов, 3-метилглутаконовая ацидурия, реже 3-метилглутаровая ацидурия	DNAJC19	Компонент системы импорта белка в митохондрии
Синдром Ли (Leigh) и Ли-подобная энцефалопатия	ГКМП	Задержка (регресс) развития, рвота, гипотрофия, дистония, судороги, тремор, атаксия, иногда птоз, офтальмоплегия, атрофия зрительных нервов, лактат-ацидоз; симметричное поражение базальных ганглиев по данным МРТ	NDUFA1, NDUFA2, NDUFAF2, NDUFAF5, NDUFS1, BCS1L, SDHA, SURF1, COX10, COX15 PDHA и др.	Субъединицы дыхательных комплексов и пируватдегидрогеназы, факторы сборки и функционирования дыхательных комплексов
Синдром кардиомиопатии и катаракты Сенгерса (Sengers), или синдром деплеции митохондриальной ДНК 10	ГКМП	Врожденная катаракта, миопатия, низкая переносимость физической нагрузки, лактат-ацидоз, деплеция митохондриальной ДНК	AGK	Ацилглицеролкиназа (фактор функционирования аденин-нуклеотидного транслокатора)
Миопатия, лактат-ацидоз, сидеробластная анемия (MLASA2)	ГКМП	Сидеробластная анемия, летаргия, мышечная слабость, непереносимость физической нагрузки, дыхательная недостаточность, дисфагия, лактат-ацидоз	YARS2	Ацилсинтетаза митохондриальной транспортной РНК
Манифестация в детском и подростковом возрасте				
Атаксия Фридрейха 1	ГКМП у 60–70 % пациентов	Мозжечковая атаксия, угнетение рефлексов, нарушение чувствительности, атрофия мышц, слабость, дизартрия, сколиоз, деформации пальцев, стопа Фридрейха	FXN	Регуляция гомеостаза железа и активности Fe/Se-содержащих митохондриальных ферментов
Манифестация у подростков и взрослых				
Прогрессирующая наружная офтальмоплегия, аутосомно-доминантная	ДКМП у 25 % пациентов, аритмия (блокада левой ножки пучка Гиса)	Птоз, офтальмоплегия, мышечная слабость, непереносимость нагрузки, боли в мышцах, периферическая нейропатия, атаксия, депрессия, иногда: деменция, судороги, диабет, катаракта, снижение слуха, повышение лактата и креатинкиназы, делеции и деплеция митохондриальной ДНК	ANT1, Twinkle, POLG2	Митохондриальный аденин-нуклеотидный транслокатор, факторы стабильности и репликации митохондриальной ДНК
Депрессия, атаксия, кардиомиопатия	ДКМП	Приступы депрессии, прогрессирующая атаксия	POLG1	Полимераза-гамма

β-Адреноблокаторы в лечении ИБС и АГ у больных сахарным диабетом



**Рафаэль
Гегамович
Оганов**

Главный редактор газеты «Кардиология сегодня», академик РАМН, засл. деятель науки РФ, почетный президент РКО, президент фонда «Кардиопрогресс»
roganov@gnicpm.ru

➔ 1 – у пациентов, подвергшихся некардиальным хирургическим вмешательствам, как правило, отмечается повышенная активность САС, приводящая к увеличению частоты сердечных сокращений, потребности миокарда в кислороде, что может быть небезопасным при ишемической болезни сердца (ИБС). БАБ должны использоваться в периоперационном периоде в следующих случаях: при наличии ИБС или признаков ишемии миокарда по данным стресс-теста до операции; у больных, которым планируется хирургическое вмешательство высокого риска; у пациентов, ранее получавших БАБ по поводу ИБС, АГ или нарушений ритма сердца.

При длительной терапии после реваскуляризации миокарда у больных ИМ, острым коронарным синдромом или дисфункцией левого желудочка при отсутствии противопоказаний рекомендовано назначение или продолжение приема БАБ. Для достижения целевого уровня АД (менее 130/80 мм рт. ст.) в качестве препаратов первой линии рекомендуются БАБ и/или ИАПФ.

Кроме эффектов, свойственных классу БАБ, имеются особенности фармакокинетики и фармакодинамики отдельных препаратов, которые следует учитывать при лечении конкретных больных, особенно с сочетанной патологией.

В тканях и органах человеческого организма существуют 2 типа β-рецепторов: β₁ и β₂, причем в сердце преобладают β₁-адренорецепторы, и БАБ, действующие в основном на эти рецепторы, называют кардиоселективными.

Среди современных БАБ наибольшей кардиоселективностью обладает бисопролол, индекс селективности которого в 2 раза выше, чем у бетаксолола, в 5 раз – чем у метопролола и в 6–7 раз – чем у атенолола и пропранолола. Сродство бисопролола к β₁-адренорецепторам в 100 раз выше, чем к β₂-адренорецепторам, благодаря чему он мало влияет на периферическое кровообращение, тонус мускулатуры бронхов, не ухудшает метаболизм липидов и углеводов.

Одними из важнейших для клинической практики характеристик БАБ являются их липофильность (степень растворения в липидах) и гидрофильность (степень растворения в воде). Липофильные БАБ быстро и почти полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте (90 %) и метаболизируются в печени (80–100 %). Гидрофильные БАБ всасываются в желудочно-кишечном тракте на 30–70 % и в основном экскретируются с мочой. От этих свойств зависит эффективность БАБ при различных заболеваниях, а также появление нежелательных побочных эффектов; их необходимо учитывать при патологии печени и почек.

Преимуществом бисопролола является то, что он является амфифильным БАБ, т.е. растворяется и в воде, и в липидах, почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте вне зависимости от приема пищи. Экскреция бисопролола осуществляется в равных долях печенью и почками, поэтому нет необходимости корректировать дозу при нетяжелой патологии этих органов. Благодаря продолжительному периоду полувыведения бисопролол может применяться 1 раз в сутки, что повышает приверженность пациентов к лечению.

В отечественной и зарубежной литературе использованию БАБ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) посвящено огромное количество публикаций, поэтому в данной статье акцент будет сделан на свойствах БАБ, которые следует учиты-

Среди современных БАБ наибольшей кардиоселективностью обладает бисопролол, индекс селективности которого в 2 раза выше, чем у бетаксолола, в 5 раз – чем у метопролола и в 6–7 раз – чем у атенолола и пропранолола. Сродство бисопролола к β₁-адренорецепторам в 100 раз выше, чем к β₂-адренорецепторам, благодаря чему он мало влияет на периферическое кровообращение, тонус мускулатуры бронхов, не ухудшает метаболизм липидов и углеводов.

вать при лечении больных с сочетанной патологией: ИБС, АГ, СН на фоне сахарного диабета (СД).

Связь гипергликемии и ССЗ является положительной и непрерывной: у мужчин с СД риск ССЗ увеличивается в 2–3 раза, а у женщин – в 3–5 раз по сравнению с лицами без диабета. Контроль гипергликемии улучшает прогноз этих больных, но риск сердечно-сосудистых осложнений остается достаточно высоким и требует энергичной кардиоваскулярной профилактики и терапии.

В настоящее время СД считается независимым фактором риска ИБС, который при стратификации риска рассматривается как эквивалент наличия ССЗ. Сочетание СД и ИБС неблагоприятно с точки зрения прогноза, особенно при неконтролируемой гипергликемии. Развитие, течение, профилактические мероприятия и подбор терапии у больных ИБС при СД имеют свои особенности:

- риск развития ИБС повышен в 3–5 раз, и течение заболевания в большей степени зависит от его длительности;
- осложнения ИБС развиваются раньше, и к 50-летнему возрасту у 40–50 % больных формируется как минимум одно из осложнений;
- ИБС часто протекает бессимптомно – как безболевого ишемия миокарда вплоть до безболевого ИМ;
- ИБС нередко осложняется острым коронарным синдромом и угрожающими жизни аритмиями;
- при ИБС на фоне СД быстрее развивается хроническая СН (ХСН), в том числе после ИМ;
- при ИБС часто диагностируется диффузное поражение коронарных артерий, включая дистальные участки, что затрудняет проведение реваскуляризации.

При лечении стабильной ИБС выделяют 2 основные цели:

- 1) устранить приступы или уменьшить их частоту и таким образом улучшить качество жизни пациентов;
- 2) предупредить возникновение осложнений (ИМ, внезапная смерть), улучшить прогноз и тем самым увеличить продолжительность жизни пациентов.

Поэтому если различные терапевтические стратегии одинаково эффективны в облегчении симптомов заболевания, то предпочтение следует отдать препаратам, одновременно улучшающим прогноз жизни.

В многочисленных клинических исследованиях было показано, что БАБ, являясь эффективными антиангинальными, антиишемическими препаратами, существенно уменьшают вероятность внезапной смерти, увеличивают продолжительность жизни

после перенесенного ИМ и при развитии ХСН, т.е. положительно влияют и на качество, и на продолжительность жизни.

В связи с этим БАБ необходимо назначать при отсутствии противопоказаний всем больным стабильной стенокардией после перенесенного ИМ, при наличии ХСН. При этом предпочтение следует отдавать высокоселективным БАБ: они реже, чем неселективные, вызывают побочные эффекты, обладают лучшей переносимостью, и их эффективность была доказана в крупных клинических исследованиях (бисопролол, метопролола сукцинат, карведилол, небиволол). Следует помнить, что для достижения хорошего эффекта БАБ необходимо добиваться отчетливой блокады β-адренорецепторов, для чего частоту сердечных сокращений в покое необходимо поддерживать в пределах 55–60 уд/мин.

Основной целью лечения больных АГ является снижение риска развития осложнений и смерти от них, что достигается снижением АД до целевых уровней (при неосложненной гипертензии – < 140/90 мм рт. ст., при сочетании с СД – < 130/80 мм рт. ст.), коррекцией имеющихся дополнительных факторов риска и лечением сопутствующих заболеваний.

Прогноз больного с АГ зависит в первую очередь от уровня АД, но также от наличия сопутствующих факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний.

Сочетание АГ с СД существенно увеличивает риск развития макро- и микрососудистых поражений (диабетическая нефропатия, инсульт, ИМ, ИБС, ХСН, периферические сосудистые заболевания) и тем самым способствует росту сердечно-сосудистой смертности. Для больных СД установлен целевой уровень АД < 130/80 мм рт. ст. Для 5 классов гипертензивных препаратов (БАБ, диуретики, ИАПФ, АРА, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда) доказано,

что они не только эффективно снижают АД, но и уменьшают смертность, а следовательно, улучшают прогноз жизни таких больных.

В последние годы роль БАБ как антигипертензивных препаратов первой линии подверглась критике, главным образом на основании различных метаанализов, показавших более слабое влияние БАБ на жесткие конечные точки. В то же время анализ результатов всех метаанализов, критикующих БАБ при лечении АГ, показал, что в них были скомпрометированы «старые» представители этого класса, и прежде всего атенолол. Сегодня не существует убедительных аргументов против применения высокоселективных БАБ в качестве начальной терапии больных АГ.

Другой причиной осторожного отношения к длительному лечению БАБ больных АГ было их неблагоприятное влияние на липидный и углеводный метаболизм и повышение риска развития СД 2-го типа. Однако эти эффекты были свойственны в основном неселективным БАБ. В то же время при применении современных кардиоселективных БАБ риск развития этих метаболических нарушений крайне низок. Поэтому применение при показаниях бисопролола возможно у больных СД и дислипидемиями. Кроме того, пока не ясно, как влияют названные выше метаболические эффекты на прогноз жизни больных, а высокая эффективность БАБ при лечении ССЗ доказана многочисленными клиническими исследованиями.

Нарушения углеводного обмена и АГ входят в число дополнительных критериев в диагностике метаболического синдрома, при котором риск ССЗ и СД очень высок. В то же время во всем мире наблюдается быстрый рост распространенности метаболического синдрома. Длительное время применение БАБ при метаболическом синдроме было ограничено из-за их неблагоприятного влияния на липидный и углеводный обмен. Появление высококардиоселективных БАБ изменило ситуацию, так как было показано, что они практически лишены неблагоприятного влияния на вышеуказанные метаболические показатели. В целом ряде плацебоконтролируемых исследований было установлено, что оригинальный бисопролол не оказывал негативного влияния на углеводный обмен: не было отмечено повышения уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, глюкозурии, случаев гипогликемии. Терапия бисопрололом была одинаково эффективна у молодых и пожилых пациентов. Результаты этих исследований позволяют сделать вывод, что бисопролол безопасен для лечения АГ у больных с нарушениями углеводного и липидного обмена.

Согласно различным отечественным и зарубежным рекомендациям, при лечении АГ у больных СД предпочтение следует отдавать ИАПФ и АРА. Однако, с учетом того что АГ часто сочетается с ИБС, ИМ и СН, возможно успешное применение БАБ, в первую очередь высокоселективных (бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат), особенно при комбинированной терапии.

Результаты популяционных и клинических исследований во всем мире свидетельствуют о росте почечной патологии, что в первую очередь связано с увеличением распространенности ССЗ, СД 2-го типа и ожирения. В клиническую практику вошли такие термины, как «кардио-



β-Адреноблокаторы в лечении ИБС и АГ у больных сахарным диабетом

➔ 5 ренальный синдром» и «кардиоренометаболический синдром». Общность факторов риска и патофизиологических механизмов развития сердечно-сосудистой и почечной патологии, подходов к их профилактике стала основанием для появления вышеуказанных терминов.

У больных хронической болезнью почек для достижения целевого уровня АД (< 130/80 мм рт. ст.) могут быть использованы все классы антигипертензивных препаратов, при этом подавляющему большинству требуется комбинированная терапия. Препаратами первого выбора являются ИАПФ или АРА, диуретики, а выбор третьего препарата зависит от наличия сопутствующих состояний. Так, β-блокаторы могут быть использованы при наличии дополнительных показаний, таких как стабильная стенокардия, перенесенный ИМ, СН.

Особого внимания заслуживает применение БАБ при ХСН, так как они прошли этапы от полного отрицания до необходимости широкого использования.

Обоснованием применения БАБ в лечении ХСН является гиперактивация САС, прогрессивно нарастающая по мере увеличения тяжести декомпенсации. Имеются доказательства, что гиперактивация САС способствует увеличению риска как внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования декомпенсации. Поэтому основная цель применения БАБ в лечении больных ХСН – это снижение смертности и улучшение прогноза жизни.

По крайней мере 3 БАБ (биспролол, метопролол сукцинат с замедленным высвобождением и карведилол) в крупных клинических исследованиях доказали эффективность и безопасность, способность уменьшать число госпитализаций, снижать в одинаковой степени риск смерти и улучшать прогноз больных с ХСН II–IV функционального класса. Биспролол был первым кардиоселективным БАБ, доказавшим в исследовании CIBIS-II снижение риска

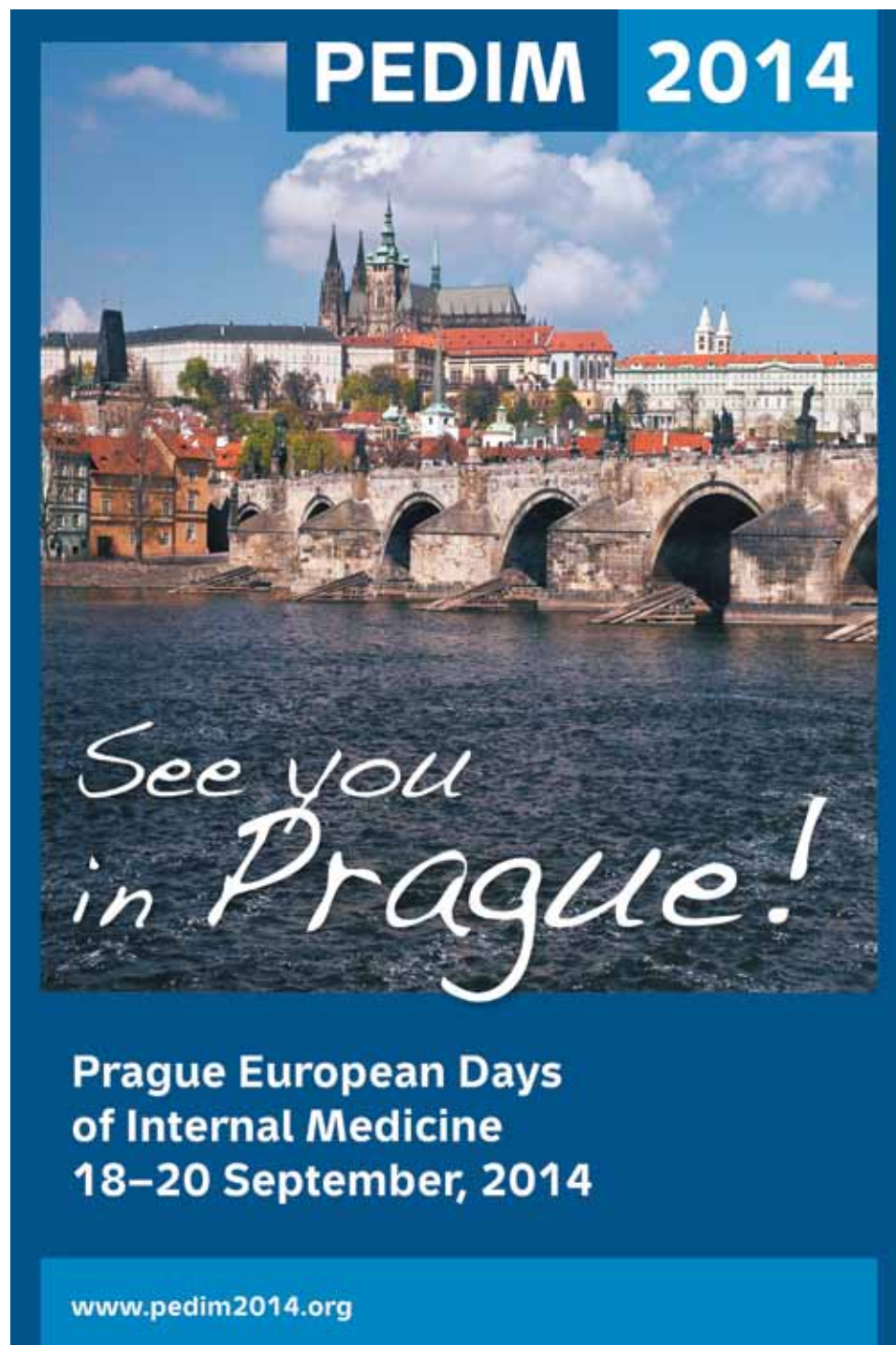
смерти на 34 % у более чем 2600 больных ХСН III–IV функционального класса.

Изучение эффективности биспролола было продолжено в исследовании CIBIS-III среди 1050 больных с ХСН II–III функционального класса, которое доказало, что по эффективности и безопасности начало лечения с биспролола в течение 6 мес с последующим переходом на его комбинацию с эналаприлом не уступает общепринятому режиму (начало лечения с ИАПФ эналаприла с последующим добавлением БАБ).

Сегодня БАБ наряду с ИАПФ являются главными средствами лечения ХСН. Их способность замедлять прогрессирование заболевания, снижать число госпитализаций и улучшать прогноз жизни больных с клинически выраженной ХСН не вызывает сомнений, и они должны применяться у всех больных ХСН при отсутствии противопоказаний. Сочетание ХСН и СД 2-го типа является абсолютным показанием для назначения БАБ. Все положительные свойства препаратов этого класса полностью сохраняются.

Таким образом, кардиоселективные БАБ остаются широко используемыми препаратами при лечении различных форм ИБС, АГ, ХСН и их сочетаний с СД. Среди этих препаратов биспролол занимает ведущую позицию благодаря ряду фармакологических особенностей: высокая кардиоселективность, амфифильные свойства, высокая биодоступность, длительный период полувыведения, возможность приема 1 раз в день независимо от приема пищи. Биспролол имеет хорошую доказательную базу по снижению смертности и улучшению прогноза жизни кардиологических больных, особенно при ХСН.

Благодаря высокой кардиоселективности биспролол не оказывает существенного влияния на липидный и углеводный обмен и может эффективно применяться при наличии показаний (ИБС, АГ, ХСН) у больных СД и метаболическим синдромом.



НОВОСТИ

Сравнение методик выявления открытого овального окна и стратификации риска

По данным нового исследования, транскраниальная доплерография (ТКДГ) с применением контрастирования физиологическим раствором превосходит чреспищеводную эхокардиографию (ЭхоКГ) в выявлении инсультных пациентов с открытым овальным окном, даже больших размеров. Также ТКДГ позволяет проводить более четкую стратификацию риска с целью определения, нужно ли проводить процедуру закрытия овального окна.

По словам автора, было выявлено, что ТКДГ с использованием солевого раствора эффективнее как в диагностике, вследствие большей чувствительности, так и в стратификации риска.

Чреспищеводная ЭхоКГ все же необходима для выявления других причин инсульта,

таких как тромбоз ушка левого предсердия или проблемы с клапанами. Следовательно, эти методики являются взаимозаменяемыми.

По словам авторов, парадоксальная эмболия – событие, в которое кардиологи не склонны верить, однако неврологи знают, что такое случается. Тромбы, ассоциированные с глубоким тромбозом вен нижних конечностей, проходят через открытое овальное окно, и считается, что они вызывают инсульт у 4,5–5 % пациентов.

К сожалению, у 25 % населения отмечается открытое овальное окно, а это значит, что данное состояние является «невинным свидетелем» у 80 % пациентов с инсультами. Даже при криптогенных инсультах примерно у половины пациентов находка

открытого овального окна является случайной. Ответить на вопрос, стоит ли проводить процедуру закрытия овального окна, достаточно сложно, так как процедура также не лишена риска.

ТКДГ используется в клинической практике с различными целями, включая определение стеноза внутричерепных сосудов, вазоспазм в условиях субарахноидального кровоизлияния, выявление потенциальных эмболов для стратификации риска у пациентов с асимптомным стенозом сонных артерий.

В данном исследовании авторы сравнивали проведение транскраниального доплерографического исследования с контрастированием с чреспищеводной ЭхоКГ у 340 пациентов с криптогенным инсультом и подозрением

на парадоксальную эмболию. На основании ТКДГ у всех пациентов был подтвержден право-левый шунт, а по данным чреспищеводной ЭхоКГ – у 280 пациентов. Следовательно, по данным чреспищеводной ЭхоКГ, которая считалась золотым стандартом, было не диагностировано 15 % случаев шунтов.

Степень шунтирования оценивали по шкале Спенсера. Из 15 % случаев, в которых чреспищеводная ЭхоКГ не выявила шунт, в 25 % он был высокой степени, и шунты данной степени ассоциировались с риском развития инсульта.

Подготовлено по материалам сайтов <http://theheart.org> и <http://www.webcardio.org>

Антидепрессанты при лечении депрессий в кардиологической практике



**Нана (Гоар)
Вачикова
Погосова**

Д.м.н., проф., рук. отдела профилактики внутренних заболеваний ФБГУ ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ

Для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) характерна высокая распространенность депрессивных расстройств, которые способны ухудшать кардиологический прогноз и повышать смертность данной категории больных. Антидепрессивная терапия в кардиологической практике имеет свои особенности, и в настоящее время существует целый ряд эффективных препаратов, не оказывающих негативного влияния на сердечно-сосудистую систему.

Взаимосвязь между ССЗ и депрессивными расстройствами представляет собой важный и сложный аспект современной медицины. В последнее десятилетие представители международного научного сообщества сошлись во мнении о том, что депрессия, с одной стороны, является независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), а с другой – способна ухудшать кардиологический прогноз и повышать смертность от сердечно-сосудистых осложнений.

Признавая тот факт, что депрессия увеличивает риск последующего развития сердечно-сосудистой патологии, нужно констатировать, что у части больных она развивается вторично по отношению к кардиологическому заболеванию. В клинической практике налицо высокая распространенность депрессии среди данной категории пациентов. В крупном российском клинико-эпидемиологическом исследовании «КООРДИНАТА» при проведении тестирования более чем 5000 пациентов, пришедших на прием к участковым врачам территориальных поликлиник 20 городов России, клинически выраженная депрессивная симптоматика была выявлена у 38 % больных ИБС и 30 % больных артериальной гипертензией (АГ). Схожие данные были получены экспертами Всемирной организации здравоохранения.

Данные по распространенности депрессий в кардиологической практике, полученные разными исследователями, существенно от-

У больных в постинфарктном периоде депрессия выявляется как минимум в 3 раза чаще, чем в общей популяции, и более чем в 2 раза увеличивает общую смертность. Значимость депрессии в качестве предиктора коронарной смерти носит более акцентированный характер у пациентов с аритмиями, а также у больных ИБС старше 60 лет. Отрицательное влияние на прогноз оказывает даже маловыраженная депрессивная симптоматика.

Показатели распространенности депрессии среди больных, госпитализированных по поводу нестабильной стенокардии, перенесших ангиопластику и стентирование коронарных артерий, операцию аортокоронарного шунтирования и операции на клапанах сердца, схожи с соответствующими показателями для пациентов с инфарктом миокарда.

Важность раннего выявления и коррекции депрессивных нарушений продиктована не только их прямым влиянием на прогноз ССЗ, но и тем, что депрессия негативно влияет на качество жизни больных и существенно снижает их приверженность лечебным и реабилитационным мероприятиям. Так, показано, что депрессия в 3 раза увеличивает вероятность того, что пациент, страдающий любым хроническим заболеванием (в том числе сердечным), в течение 3 мес перестанет соблюдать режим терапии.

Выявление депрессии

Несмотря на высокую распространенность, депрессия у кардиологических больных в большинстве случаев остается нераспознанной и не лечится. Такое положение вещей обусловлено как минимум двумя факторами.

Во-первых, в беседе с врачом-терапевтом пациенты могут не предъявлять жалоб на характерные для депрессии нарушения в психической сфере, такие как подавленное настроение, чувство вины, утрата интересов или способности испытывать удовольствие («депрессивная триада»). Вместо этого они описывают соматические (так называемые «дополнительные») симптомы депрессии, характерные также для множества соматических заболеваний: слабость, утомляемость, расстройство сна, снижение работоспособности, нарушение концентрации внимания, нарушение аппетита и изменение массы тела. Эта симптоматика носит, как правило, стойкий характер и становится причиной многократных обращений пациентов к кардиологам, терапевтам, неврологам, врачам других специально-

сфере больных и недооценка возможного влияния депрессии на прогноз кардиологического заболевания. По-видимому, это особенно актуально для России. Так, по данным международного исследования было показано, что какое-либо лечение депрессии у пациентов первичного звена здравоохранения осуществлялось в Санкт-Петербурге лишь в 3 % случаев, в то время как в Барселоне (Испания) – в 29 %, а в Сиэтле (США) – в 49 % случаев.

Выявление депрессивных расстройств в значительной степени облегчается при скрининге с использованием психометрических шкал и тестов, в том числе самоопросников (опросников, заполняемых пациентами). Их применение позволяет с минимальными для врача и других медработников затратами времени выявлять пациентов с высокой вероятностью наличия депрессии. Наиболее известными среди психометрических шкал, применяемых для скрининга депрессии, являются Госпитальная шкала

Применение трициклических антидепрессантов у кардиологических больных крайне нежелательно вследствие их соматотропных эффектов, в том числе влияния на проводящую систему сердца. Назначение этих препаратов в терапевтических дозах сопровождается удлинением интервалов PQ, QRS и QT, особенно у пациентов с исходными нарушениями проводимости.

тревоги и депрессии и шкала депрессии Бека. Повторное применение психометрических шкал позволяет отслеживать динамику состояния больных на фоне лечения.

Учитывая отрицательное влияние депрессии на сердечно-сосудистый прогноз, скрининг с целью выявления депрессии целесообразно проводить среди всех больных ССЗ, но в первую очередь среди наиболее уязвимых категорий – пациентов, перенесших острые коронарные синдромы (в том числе инфаркт миокарда), вмешательства по реваскуляризации коронарных артерий и установку имплантируемых устройств для коррекции сердечного ритма, операции на клапанах сердца, а также пациентов с сердечной недостаточностью.

Применение антидепрессантов в кардиологической практике

Согласно принятой на сегодня концепции депрессии легкой и средней степени тяжести у кардиологических больных может лечить кардиолог или врач общей практики. Это возможно благодаря существованию целого ряда высокоэффективных антидепрессантов, не имеющих выраженной поведенческой токсичности и не оказывающих негативного побочного действия на сердечно-сосудистую систему, которые свойственны классическим трициклическим антидепрессантам (амитриптилин и др.).

Применение трициклических антидепрессантов у кардиологических больных крайне нежелательно вследствие их соматотропных эффектов, в том числе влияния на проводящую систему сердца. Назначение этих препаратов в терапевтических дозах сопровождается удлинением интервалов PQ, QRS и QT, особенно у пациентов с исходными нарушениями проводимости. Было показано, что трициклические антидепрессанты, блокируя быстрые натриевые каналы, проявляют свойства гуанидинподобных антиаритмических средств класса IA, которые, по данным ряда исследований, в том числе

Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (1992), повышают смертность у больных ИБС.

Один из побочных эффектов трициклических антидепрессантов, значительно ограничивающих их применение в кардиологии, – рефлекторная тахикардия. Результаты широко известного Фремингемского исследования свидетельствуют, что у пациентов с установленной ИБС следует избегать назначения препаратов, повышающих частоту сердечных сокращений (ЧСС), поскольку повышение ЧСС коррелирует с увеличением смертности у этой категории больных. Очевидно, что трициклические антидепрессанты не стоит также назначать пациентам, имеющим высокий риск развития ИБС, в частности больным с АГ, дислипидемией, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа. Еще одним неблагоприятным побочным эффектом трициклических антидепрессантов является ортостатическая гипотония, наиболее выраженная в первые 2 нед терапии и особенно характерная для

пожилых больных. Нельзя не учитывать также и неблагоприятные поведенческие эффекты, возникающие на фоне лечения трициклическими антидепрессантами, – сонливость, снижение уровня внимания, ухудшение памяти, затруднение интеллектуальной деятельности, нарушение тонкой координации движений.

Стремясь минимизировать описанные выше побочные эффекты, врачи нередко назначают очень малые дозы трициклических антидепрессантов (например, 1/4–1/2 таблетки амитриптилина в день), которые недостаточны для получения антидепрессивного эффекта (минимальная терапевтическая доза амитриптилина составляет 2–3 таблетки в сутки). Многочисленные соматотропные и поведенческие эффекты трициклических антидепрессантов связаны с их неселективностью – влиянием на несколько групп рецепторов центральной нервной системы (α_1 -адренорецепторы, серотониновые, мускариновые и гистаминовые H_1 -рецепторы).

В отличие от препаратов первого поколения, современные антидепрессанты гораздо более селективны и в этой связи лишены многих побочных свойств, характерных для трициклических антидепрессантов. К современным антидепрессантам, применяемым в кардиологической практике и доступным на территории Российской Федерации, относятся следующие группы препаратов:

- 1) селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): циталопрам, эсциталопрам, сертралин, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин;
- 2) селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН): милнаципран, венлафаксин, дулоксетин;
- 3) препараты с другими механизмами действия: миансерин, миртазапин, агомелатин.

Наиболее широко сегодня используются СИОЗС. По выраженности антидепрессивного эффекта они несколько уступают классическим трицикличе-



По разным оценкам, порядка 15–25 % пациентов, перенесших инфаркт миокарда, страдают «большой» депрессией, соответствующей критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), а около 40–65 % имеют депрессивную симптоматику субклинического уровня.

личаются – во многом вследствие различий в методологических подходах к диагностике (самоопросники, опросники, клиническое интервью и др.). По разным оценкам, порядка 15–25 % пациентов, перенесших инфаркт миокарда, страдают «большой» депрессией, соответствующей критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), а около 40–65 % имеют депрессивную симптоматику субклинического уровня.

стей, повторных необоснованных обследований и последующих назначений. Итогом становится неудовлетворенность больного и его лечащего врача результатами лечения.

Во-вторых, определенную роль в гиподиагностике депрессии у кардиологических больных играют недостаточное владение кардиологами и терапевтами психолого-психиатрическими знаниями и навыками, недостаточное внимание к психической

Антидепрессанты при лечении депрессий в кардиологической практике

➔ 7 ским антидепрессантам, но ввиду хорошей переносимости и безопасности применения являются препаратами первой линии для лечения депрессии у больных с ССЗ, а также у пожилых пациентов. Препараты этой группы препятствуют обратному захвату серотонина из синаптической щели и не оказывают существенного влияния на другие нейромедиаторы. СИОЗС в целом имеют низкое сродство к α_1 -адренорецепторам, М-холинорецепторам, гистаминовым H_1 -рецепторам, что обеспечивает их хорошую переносимость. В отличие от трициклических антидепрессантов, СИОЗС не обладают способностью к блокированию медленных натриевых каналов, в связи с чем они более безопасны при передозировке.

Препараты группы СИОЗС имеют благоприятный кардиальный профиль. Широко известно исследование S. Roose et al., изучавших безопасность СИОЗС у больных ИБС с сопутствующей депрессией. Было показано, что 7-недельная терапия флуоксетином в дозе 60 мг/сут не вызывает каких-либо кардиальных осложнений, не влияет на уровень артериального давления, проводимость и желудочковую эктопическую активность и сопровождается статистически достоверным снижением ЧСС на 5 уд/мин. Среди больных, вошедших в исследование, 47 % перенесли инфаркт миокарда.

Особенно отчетливо преимущества СИОЗС при назначении пациентам с ССЗ проявляются в сопоставлении с трициклическими антидепрессантами. Проспективное рандомизированное контролируемое 6-недельное сравнительное исследование пароксетина (в суточной дозе до 40 мг) и нортриптилина у больных ИБС с депрессией, перенесших ИМ не ранее чем за 3 мес до начала исследования, наглядно показало преимущества СИОЗС. Терапия пароксетином не сопровождалась статистически значимыми изменениями уровня артериального давления, ЧСС, нарушениями сердечного ритма и проводимости. По причине кардиальных осложнений из исследования досрочно выбыл только 1 больной из группы пароксетина и 7 больных из группы нортриптилина (всего в исследовании участвовал 81 больной). На фоне нортриптилина было отмечено увеличение средней ЧСС на 11 % (с 75 до 83 уд/мин), наблюдалось также статистически значимое увеличение числа случаев ортостатической гипотонии и нарушений процесса реполяризации миокарда по данным электрокардиографии. При этом препараты были одинаково эффективны в отношении купирования депрессивных нарушений у больных ИБС.

Хотя все СИОЗС имеют один механизм действия, тем не менее, согласно совокупному мнению международных экспертов, наибольшую доказательную базу в отношении эффективности и безопасности применения у больных ССЗ имеют 2 препарата из данной группы – сертралин и циталопрам.

В 2002 г. были опубликованы данные крупного исследования SADHART, цель которого заключалась в изучении эффективности и безопасности сертралина и его влияния на кардиальный профиль у больных с клинически выраженной депрессией на фоне инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии. На выборке из 369 больных была показана безопасность, хорошая переносимость и удовлетворительная эффективность препарата у этой категории пациентов. Схожие данные были получены в канадском исследовании CREATE для циталопрама.

СИОЗС обладают минимальным по сравнению с другими антидепрессантами риском межлекарственных взаимодействий и поэтому хорошо комбинируются с препаратами, которые регулярно принимают больные ССЗ (антиагреганты, β -блокаторы, нитраты, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики).

Побочные эффекты СИОЗС минимальны, особенно при назначении препаратов в ре-

Одним из самых новых антидепрессантов является агонист мелатониновых и антагонист серотониновых рецепторов агоме-латин, который осуществляет свое действие преимущественно посредством нормализации нарушенных при депрессии циркади-анных ритмов. Он применяется в дозе 25–50 мг и, по-видимому, не имеет существенных кардиологических побочных эффектов. Вместе с тем его эффективность в отношении депрессии при ССЗ еще недостаточно изучена.

комендованных дозах. При применении СИОЗС описаны побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (сухость во рту, тошнота, диарея), а также сонливость, головные боли, головокружение, тремор, потливость. Они отмечаются редко, как правило, в первые 2 нед лечения и редуцируются самостоятельно. В большинстве случаев отмены препарата не требуется. Вместе с тем следует помнить о том, что препараты этой группы могут вызывать негативные явления со стороны сексуальной сферы. Об этом нужно предупреждать сексуально активных пациентов, так как подобные побочные эффекты могут отрицательно сказаться на их комплаентности. В случае их появления можно заменить принимаемый антидепрессант на препарат из группы СИОЗС флувоксамин, который лишен указанных побочных эффектов.

Для лечения депрессий легкой и средней степени тяжести у кардиологических больных рекомендуются следующие дозы СИОЗС: сертралин – 50 мг/сут, циталопрам – 20 мг/сут, эсциталопрам – 10 мг/сут, флуоксетин – 20 мг/сут, флувоксамин – 50 мг/сут, пароксетин – 20 мг/сут. Эти дозы являются оптимальными терапевтическими при депрессиях легкой и средней тяжести. Таким образом, кардиологу или врачу общей практики при назначении СИОЗС в большинстве случаев не требуется проводить сложную титрацию дозы. В то же время практика показывает, что в части случаев лечение можно начинать с дозировок, составляющих половину терапевтических (в течение первой недели). Это позволяет избежать инициального повышения тревожности у предрасположенных пациентов. Особенно это касается таких представителей СИОЗС, как флуоксетин и сертралин, ввиду наличия у них отчетливо-го активирующего компонента действия.

Важно учитывать некоторую отсроченность клинического эффекта большинства антидепрессантов. Некоторое улучшение состояния пациенты отмечают к концу первой недели лечения, однако выраженный антидепрессивный эффект СИОЗС начинает проявляться к концу второй недели терапии. Необходимо информировать об этом пациента, чтобы он не ожидал немедленного положительного эффекта от приема антидепрессанта.

В случае недостаточной эффективности указанные выше дозы могут быть увеличены. Препараты группы СИОЗС обладают не только антидепрессивным, но и противотревожным (анксиолитическим) действием,

в связи с чем они эффективны при наличии у больных сопутствующей тревожной симптоматики, панических приступов, фобических синдромов, что, однако, может требовать применения других дозировок.

Исследования последних лет показали, что, несмотря на хорошую переносимость антидепрессантов группы СИОЗС, их эффект в отношении депрессии у больных ССЗ далеко не всегда является достаточным. Судя

по всему, эффективность антидепрессантов связана с наличием других кардиологических факторов риска таким образом, что по мере увеличения их числа вероятность ответа на антидепрессивную терапию уменьшается. Это свидетельствует в пользу того, что антидепрессанты, используемые в лечении больных ССЗ, должны быть частью комплексной терапии, направленной на коррекцию сопутствующих факторов риска. В этой связи необходимо упомянуть о возможном положительном влиянии антидепрессантов на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, Sauer et al. (2003) высказывали предположение, что СИОЗС могут умеренно снижать тенденцию к тромбообразованию и, возможно, усиливают антикоагулянтные эффекты аспирина, варфарина и клопидогрела, так как способствуют снижению свертываемости крови.

В настоящее время наряду с СИОЗС хорошо зарекомендовали себя препараты из группы СИОЗСН. Действуя на две нейромедиаторные системы, они оказывают несколько более выраженный антидепрессивный эффект, чем СИОЗС, быстрее проявляют свое действие. Первый из них, милнаципран,

Один из побочных эффектов трициклических антидепрессантов, значительно ограничивающих их применение в кардиологии, – рефлекторная тахикардия.

по клинической эффективности близок к СИОЗС, но работает преимущественно через норадренергическую систему. Препарату свойственно умеренное активирующее действие. Терапевтические дозы милнаципрана для лечения депрессий легкой и средней степени тяжести – 50–100 мг/сут.

Другой препарат из этой группы, дулоксетин, отличается сбалансированным действием и обладает отчетливым противобольным эффектом, ввиду чего показан не только для лечения резистентных к другим препаратам депрессий, но и для коррекции хронических болевых синдромов. Дулоксетин имеет благоприятный кардиологический профиль и крайне редко вызывает соответствующие побочные эффекты, что убедительно показано в крупном метаанализе, включавшем данные о лечении 8504 больных. Его терапевтическая дозировка составляет 60 мг/сут.

Третий препарат из группы СИОЗСН – венлафаксин – также является сбаланси-

рованным антидепрессантом. Он имеет специфическую особенность в виде дозозависимой блокады обратного захвата серотонина и норадреналина. В дозах до 150 мг/сут он действует как СИОЗС, при повышении дозы действует на норадренергическую систему, а в дозах, приближающихся к 300 мг/сут, оказывает слабое действие на обратный захват дофамина. Вместе с тем применять этот препарат в кардиологической практике необходимо с крайней осторожностью, так как он способен влиять на сердечную проводимость и повышать артериальное давление (особенно в высоких дозах).

Существуют и другие группы антидепрессантов, которые могут применяться в общей медицинской практике. Тетрациклический антидепрессант миансерин считается «мягким» препаратом. Механизм его действия заключается в блокаде пресинаптических адренорецепторов. Он блокирует также серотониновые и гистаминовые H_1 -рецепторы, оказывает мягкий антидепрессивный, а также выраженный седативный эффекты. Назначается перед сном в дозе 15–60 мг. В терапевтических дозах антихолинэргические побочные эффекты миансерина выражены в меньшей степени, чем у трициклических антидепрессантов.

Близкий по химической структуре к миансерину препарат миртазапин является антагонистом серотониновых и α_2 -адренорецепторов, поэтому по спектру действия близок к СИОЗСН. В целом препарат переносится гораздо лучше трициклических антидепрессантов и может назначаться пожилым больным. При этом слабый антигистаминный эффект, с одной стороны, позволяет применять миртазапин при выраженных нарушениях сна, а с другой – вызывает повышение аппетита, прибавку массы тела и излишнюю дневную седацию в первые дни лечения. Больным ССЗ этот препарат также следует назначать с осторожностью, в дозе 15–30 мг/сут.

И наконец, одним из самых новых антидепрессантов является агонист мелатониновых и антагонист серотониновых рецепторов агомелатин, который осуществляет свое действие преимущественно посредством

нормализации нарушенных при депрессии циркадианных ритмов. Он применяется в дозе 25–50 мг и, по-видимому, не имеет существенных кардиологических побочных эффектов. Вместе с тем его эффективность в отношении депрессии при ССЗ еще недостаточно изучена.

Таким образом, в арсенале врача общей практики, ежедневно сталкивающегося с депрессивными пациентами, в настоящее время имеется достаточно широкий набор безопасных и эффективных антидепрессантов. Лечение депрессии у кардиологических больных, особенно перенесших острые коронарные инциденты и операции на сердце, не только приводит к улучшению психологического состояния, но также сопровождается положительной динамикой клинического и функционального статуса больных, улучшает их совокупное качество жизни, а также сокращает сроки реабилитации и возвращения больных к трудовой деятельности.

Еще раз о проблеме взаимозаменяемости лекарств. Взгляд на дженерики с позиций доказательной медицины



**Сергей
Юрьевич
Марцевич**

Д.м.н., профессор
ФГБУ ГНИЦ
ПМ МЗ РФ
Smartsevich@gnicpm.ru

О проблеме взаимозаменяемости

Данные доказательной медицины в кардиологии представляют врачу огромные возможности в отношении лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В многочисленных контролируемых исследованиях продемонстрирована способность целого ряда лекарственных препаратов предупреждать возникновение осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и в конечном счете продлевать жизнь больных. Необходимо отметить, что все эти результаты были получены с использованием так называемых оригинальных препаратов. Под ними понимают «впервые синтезированные и прошедшие полный цикл доклинических и клинических испытаний лекарственные препараты, активные ингредиенты которых защищены патентом на определенный срок» (Ю. Белоусов, 2003). Практически единственным недостатком оригинальных препаратов является высокая стоимость, но именно этот недостаток существенно ограничивает возможность их широкого использования.

В связи с этим следует остановиться на проблеме взаимозаменяемости лекарственных препаратов. В своей работе врачи часто вынуждены заменять один лекарственный препарат другим, считая, что это не приведет к ухудшению результатов лечения. Такие замены можно подразделить на несколько типов:

- замена одного препарата на другой того же класса. При этом предполагается, что все препараты внутри одного класса обладают одинаковыми свойствами (класс-эффект);
- замена одной лекарственной формы препарата на другую;

В соответствии с существующими требованиями фармацевтической эквивалентности содержание лекарственного средства в исследуемом препарате и препарате сравнения не должно различаться более чем на 5 % (как правило, изучают лишь некоторые показатели, в частности обязательно проводят пробы на растворимость in vitro).

- замена оригинального препарата на его копию (или дженерик);
- замена одного дженерика другим дженериком.

Любая такая замена далеко не всегда обеспечивает лечение такого же качества и такой же безопасности и, главное, далеко не всегда приводит к желаемому результату – снижению риска сердечно-сосудистых осложнений.

Из представленных вариантов наиболее важные вызывают следующие вопросы: воз-

можно ли заменять один препарат другим, относящимся к тому же классу лекарств, и возможно ли заменять оригинальный препарат (который стоит достаточно дорого) его копией, или дженериком. К проблеме замены препаратов внутри одного класса многие авторы относятся крайне осторожно, справедливо полагая, что препараты, принадлежащие к одному классу, могут несколько различаться 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.

Не менее актуальна проблема замены оригинальных препаратов дженериками. Деление на оригинальные и дженерические (воспроизведенные) лекарственные средства стало активно обсуждаться в последнее время в связи с широкой практикой замены оригинальных препаратов на дженерики.

Выбор оптимального как с клинической, так и с фармакоэкономической точки зрения лекарственного препарата становится одной из важнейших медицинских и социальных задач. Проблема взаимозаменяемости оригинальных лекарственных препаратов и их дженериков актуальна во всем мире. В 2008 г. в журнале JAMA были опубликованы результаты метаанализа, оценившего терапевтическую эквивалентность ряда оригинальных лекарственных препаратов и дженериков, использующихся в кардиологии. В нашей стране данная проблема особенно остра, так как на российском рынке появилось огромное количество самых разнообразных дженериков одного и того же лекарственного препарата, при этом многие специалисты отмечают у некоторых дженериков низкое качество, недостаточную эффективность, высокую частоту побочных эффектов.

Что такое дженерик

Строгого определения понятия «дженерик» до сих пор не существует. Под дженериком понимают воспроизведенный лекарственный препарат (т.е. копию), содержащий то же самое действующее вещество, что и ори-

ты оригинального препарата, как правило, на основании оценки регистрационного досье сокращенного объема и данных биоэквивалентности. Однако сведения о терапевтической взаимозаменяемости дженерика обычно отсутствуют, поскольку сравнительное изучение терапевтических свойств дженерика не является обязательным в соответствии с существующими на сегодняшний день правилами их регистрации. В связи с этим в отношении дженериков, когда они впервые выходят на фармацевтический рынок, отсутствует клиническая информация, более того, практика показывает, что результаты изучения дженериков, которые необходимо подавать при регистрации препарата, в большинстве случаев недоступны для врачей и провизоров.

Различия в лечебном эффекте оригинальных лекарств и дженериков и разных дженериков между собой допускаются рядом международных документов. Существует термин «дженерическая замена», под которой понимают отпуск лекарственного препарата, коммерческое название которого отличается от выписанного врачом, а химический состав и дозировка действующего начала идентичны. В документах Всемирной медицинской ассамблеи делается предупреждение: 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 лечебной 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 стандартам химических и биологических свойств.

Как доказывается эквивалентность дженерика

Соответствие дженерика оригинальному препарату доказывают, в первую очередь, на основании данных фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности). Фармацевтическая эквивалентность – это эквивалентность воспроизведенного препарата по качественному и количественному составу лекарственных средств. Следует подчеркнуть, что фармацевтическая эквивалентность не гарантирует эквивалентности фармакокинетической. В соответствии с существующими требованиями содержание лекарственного средства в исследуемом препарате и препарате сравнения не должно различаться более чем на 5 % (как правило, изучают лишь некоторые показатели, в частности обязательно проводят пробы на растворимость in vitro). Фармакокинетическая эквивалентность – это определение скорости и степени всасывания оригинального (инновационного) лекарства и дженерика при приеме в одинаковых дозах и лекарственных формах внутрь или другими способами на основании определения концентрации в жидкостях и тканях организма. В то же время исследование биоэквивалентности лишь предполагает, что фармакокинетически эквивалентные оригиналу

воспроизведенные препараты обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии. Исследования биоэквивалентности проводят на ограниченном контингенте здоровых добровольцев (на Западе, как правило, на 24 пациентах, в России – на 18) с помощью рандомизированного перекрестного метода. В качестве показателей фармакокинетики оценивают максимальную концентрацию препарата (C_{max}) и время ее достижения, а также площадь под кривой «концентрация–время», так называемую AUC (area under curve). Считается, что 90 % значений AUC препарата-дженерика не должны выходить за пределы 80–125 % таких же показателей для оригинального препарата; если это условие соблюдается, делается вывод о биоэквивалентности дженерика и оригинального препарата. Необходимо отметить, что биоэквивалентность, как правило, изучается при приеме разовых доз, при этом далеко не всегда тестируются активные метаболиты, не анализируются посторонние примеси. Таким образом, исследование биоэквивалентности позволяет «уравнять в правах» дорогой оригинальный фармацевтический продукт и дешевый дженерический препарат.

Все ли так просто с доказательством эквивалентности

Считается, что если средняя относительная биодоступность отвечает принятым критериям, но смещена к минимально допустимому значению, то потери в содержании препарата в крови пациента (и, соответственно, эффективности) могут составить около 20–30 %. Отклонение средней биодоступности в сторону максимально допустимого значения также может быть связано с серьезными проблемами – в первую очередь с частотой и тяжестью развития нежелательных побочных реакций, что очень важно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном. Таким образом, даже при доказанной биоэквивалентности существует вполне конкретная вероятность клинической неэквивалентности оригинального препарата и дженерика. Нельзя не согласиться и с таким фактом, что далеко не всегда наблюдается полная зависимость между концентрацией препарата в крови и его клиническим эффектом.

Существует несколько причин, вследствие которых теоретически даже при доказанной биоэквивалентности оригинального препарата и дженерика в их эквивалентности могут быть существенные различия.

- Во-первых, исследование биоэквивалентности выполняется у здоровых добровольцев, фармакокинетика препарата у которых может существенно отличаться от таковой у больных.
- Во-вторых, при изучении биоэквивалентности оценивается действие разовых доз препаратов, при регулярном применении параметры фармакокинетики, по крайней мере некоторых препаратов, могут существенно меняться.
- В-третьих, при изучении биоэквивалентности далеко не всегда есть возможность детектировать метаболиты лекарственных препаратов, многие из которых могут обладать собственной фармакологической активностью.
- В-четвертых, при исследовании биоэквивалентности, как правило, не определяют наличие наполнителей и примесей, содержание ко-

Еще раз о проблеме взаимозаменяемости лекарств. Взгляд на дженерики с позиций доказательной медицины

→ **9** торых может быть различным в оригинальном препарате и дженерике и которые могут (хотя и не должны) обладать собственной фармакологической активностью. Известно, что при меси могут определять некоторые побочные эффекты лекарственных препаратов.

Также само понятие биоэквивалентности является условным, договорным, как и принятые критерии эквивалентности (которые периодически изменяются). На повестке дня стоит вопрос об ужесточении критериев биоэквивалентности, что позволит уменьшить число препаратов с пограничными фармакокинетическими параметрами, включая обязательное изучение препаратов на российской популяции, определение фармакокинетических параметров при длительном применении, изучение зависимости эффекта от дозы и концентрации препарата.

Тем не менее нельзя не признать, что в настоящее время биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) является основным способом доказательства эквивалентности дженерика оригинальному препарату, и реальной альтернативы ей не существует (поскольку невозможно проводить клинические испытания со всеми существующими дженериками). Задачи сегодняшнего дня – строгое соблюдение правил качественной клинической практики при изучении биоэквивалентности, совершенствование самой методики ее оценки, а также максимальная открытость полученных результатов (в настоящее время данные о биоэквивалентности существующих дженериков, как правило, не являются доступными).

Клинические исследования с дженериками

Необходимость в определении терапевтической эквивалентности того или иного дженерика оригинальному препарату признается многими исследователями. Это связано с тем, что очень часто данные, полученные при исследовании эффективности и безопасности оригинального препарата, автоматически переносятся на дженерик, на этом строится доктрина продвижения дженериков на фармацевтическом рынке.

Для доказательства терапевтической эквивалентности дженерика требуется его клиническое изучение с выполнением сравнительных клинических исследований с оригинальным препаратом с целью изучения эффективности и безопасности дженерика. Без результатов клинических исследований дискуссия о замене лечащим врачом оригинального препарата на дженерик на основании неподтвержденной эквивалентности первого и второго не состоятельна. Даже в США, где качество препаратов, выпускаемых на фармацевтический рынок, строго отслеживается Управлением по контролю качества продуктов и лекарственных средств США (FDA), врачи выказывают крайнюю обеспокоенность подобным положением, справедливо полагая, что в некоторых случаях отсутствие данных о терапевтической эквивалентности может привести к неудаче лечения, особенно у пожилых или ослабленных пациентов. Это означает, что препараты могут иметь одинаковую биоэквивалентность,

но при этом могут отличаться по клинической эффективности вследствие того, что показатели концентрации одного из препаратов будут более переменными, чем у другого. Если при самом первом назначении оригинального препарата или дженерика это может не иметь большого значения для пациента, то при переводе с оригинального препарата на дженерик или с одного дженерика на другой различие в эффективности и/или переносимости между двумя препаратами может быть заметно.

В качестве показателей фармакокинетики оценивают максимальную концентрацию препарата (Ст_а и время ее достижения, а также площадь под кривой «концентрация–время», так называемую AUC (area under curve). Считается, что 90 % значений AUC препарата-дженерика не должны выходить за пределы 80–125 % таких же показателей для оригинального препарата; если это условие соблюдается, делается вывод о биоэквивалентности дженерика и оригинального препарата

Так, Carter и соавт. сообщают результаты сравнительного рандомизированного двойного слепого исследования двух препаратов верапамила, проведенного у пожилых больных. При идентичности фармакокинетики оригинального верапамила и дженерика в группе молодых здоровых добровольцев, что позволило считать изучаемые препараты биоэквивалентными, в группе пожилых больных концентрация дженерика в крови оказалась на 77 % выше. Наблюдения за развитием неблагоприятных последствий замены амиодарона на дженерик с описанием летальных исходов обобщены в статье С.Г. Канорского и соавт. По данным авторов, замена кордарона дженерическим аналогом при стабильной базовой терапии может сопровождаться более чем 10-кратным возрастанием частоты рецидивирования фибрилляции предсердия. Причины возможных клинических проблем, связанных с применением дженериков кордарона, кроются, по-видимому, в недостаточной изученности их фармакокинетики.

Мнения относительно того, всегда ли зарегистрированный дженерик соответствует по эффективности и безопасности оригинальному препарату, зачастую прямо противоположны. Так, сравнение эффективности оригинального препарата бисопролола и его дженерика (бисогаммы) в исследовании, выполненном с методическими погрешностями, не выявило никаких отличий, в другом же исследовании было показано, что оригинальный препарат бисопролола (конкор) достоверно более эффективен, чем тот же самый дженерик. Для обеспечения одинакового антигипертензивного эффекта потребовались более высокие дозы дженерика и более частый перевод пациентов на комбинированную терапию ($p = 0,04$), а суммарные затраты для обеспечения эквивалентного антигипертензивного эффекта при использовании оригинального бисопролола оказались ниже, чем при применении дженерического. Авторы одной из работ при сравнении эффективности 5 различных дженериков эналаприла (этот препарат чаще всего является предметом сравнительных клинических исследований оригинального препарата и дженериков) у больных артериальной гипертонией (АГ) I–II степени пришли к выводу, что для нормализации артериального давления (АД) необ-

ходимая доза оригинального препарата (ренитека) составляла 12 мг/сут, а дженерика знама – в 3 (!) раза больше (36,6 мг/сут). Вполне допустимо, что даже при полной биоэквивалентности оригинального препарата и дженерика между ними могут быть определенные количественные и качественные различия (см. выше), но трудно представить, что эти различия могут достигать трехкратного размера. Анализ зарегистрированных на российском рынке дженериков симвастатина показал, что только

с 4 из них были проведены сравнительные клинические исследования, основанные на динамике суррогатных конечных точек (уровень холестерина крови). В 3 исследованиях не было выявлено достоверных различий во влиянии оригинального симвастатина и его дженерика на уровень общего холестерина и его фракций, а в одном исследовании были отмечены статистически значимые различия в действии оригинального препарата и его дженерика на разные фракции холестерина.

Таким образом, между оригинальным препаратом и дженериком могут быть не только количественные, но и качественные различия. Список противоречивых данных исследований, изучающих клиническую эффективность оригинальных препаратов и дженериков в кардиологии, можно было бы продолжить. Более важным представляется, однако, выявить основные причины существующих противоречий.

Ситуация в России

Проблема эквивалентности дженериков в нашей стране, по-видимому, в несколько раз более актуальна, чем в странах Запада. Это объясняется как менее строгими критериями регистрации, так и отсутствием каких-либо нормативных актов, ограничивающих количество дженериков. Хорошо известно, что число дженериков, например, эналаприла в нашей стране давно перешло за сотню, число дженериков амлодипина и симвастатина – более 30 и продолжает расти. Даже официальные органы признают, что количество дженериков в нашей стране плохо поддается контролю, для многих из них отсутствуют данные биоэквивалентности, большинство выпускается без соблюдения обязательного стандарта GMP (Good Manufacturing Practice).

Имеющиеся справочники по лекарственным препаратам не приводят данных ни по биоэквивалентности отдельных дженериков, ни по фармацевтическим свойствам. В этих же справочниках между разными дженериками одного и того же препарата могут выявляться различия в максимальных допустимых дозировках, описании побочных действий и противопоказаний. Это создает ложное впечатление о том, что каж-

дый из дженериков проходил отдельное клиническое испытание. Существующая в России система фармаконадзора, призванная отслеживать побочные эффекты лекарственных средств после их размещения на рынке, пока не соответствует международным нормам и не оказывает большого влияния на процессы регистрации/перерегистрации лекарственного средства. Далеко не все производители дженериков отслеживают нежелательные побочные эффекты своих препаратов, более того, не спешат указывать в инструкции по применению все выявленные в результате клинических исследований оригинального препарата нежелательные явления, а ответственность за нежелательные реакции, возникшие во время приема их препаратов, возлагают на оригинальный препарат.

Как показывает опыт, практические врачи в нашей стране плохо ориентируются в проблеме дженерической замены. По результатам проведенного опроса, о наличии на фармацевтическом рынке оригинальных препаратов и дженериков знают 60 % врачей, 75 % провизоров и 20 % потребителей, осведомленность врачей и пациентов о дженериках, как правило, хуже, чем об оригинальных препаратах.

Если посмотреть на качество этих исследований

Оценить число исследований близких по действию лекарственных препаратов, проводимых в нашей стране после их регистрации, не представляется возможным, в то же время насущная потребность в сравнительных исследованиях целых групп лекарственных препаратов прослеживается довольно четко. К сожалению, пострегистрационные исследования отличаются чрезвычайно низким качеством, часто используются упрощенные дизайны. Клинические исследования дженериков в России, как правило, являются открытыми, непродолжительными и неконтролируемыми (несравнительными). Они проводятся с целью «апробации» нового лекарственного препарата либо без протокола, либо с упрощенным протоколом на очень малой выборке пациентов (10–15 человек), не предусматривающим ни рандомизации, ни формирования группы контроля (сравнения). В подавляющем числе случаев такие исследования не проходят этической экспертизы. Оценка эффективности иногда основывается на ощущениях больного или субъективном мнении врача, а не на достижении строго определенных показателей эффективности терапии, оцениваемой по так называемым «суррогатным точкам». При этом расплывчатое заключение, что препарат «эффективен и хорошо переносится», неубедительно и дезориентирует будущих потребителей данного лекарственного препарата.

Причины неоднозначных результатов клинической оценки тех или иных дженериков, по-видимому, кроются не только (и, может быть, не столько) в различиях в эффективности и безопасности между различными препаратами, сколько в несовершенстве тех методов оценки, которые используют авторы при проведении подобного рода исследований. Можно назвать ряд типичных ошибок, допускаемых авторами таких исследований, которые могут в значительной степени исказить полученный результат и, соответственно, → **11**

Еще раз о проблеме взаимозаменяемости лекарств. Взгляд на дженерики с позиций доказательной медицины

➔10 сделать выводы в отношении эффективности того или иного дженерика ошибочными.

Главным фактором, определяющим неоднозначность таких суждений, является отсутствие унификации или стандартизации таких исследований. Если изучение фармакокинетической эквивалентности оригинального препарата и дженерика к настоящему времени максимально стандартизовано, то в проведении клинических испытаний разные исследователи используют совершенно разные подходы. Это касается как дизайна самих исследований, так и характеристик включаемых в них больных. Например, в упоминавшееся выше исследование по сравнению оригинального бисопролола и его дженерика включали больных с тяжелой АГ, выраженными метаболическими нарушениями, которые вряд ли являются типичными пациентами с АГ.

Знакомство со многими исследованиями показывает, что большинство из них проводится до сих пор несравнительным методом. Случается, что сравнение эффективности оригинального препарата и дженерика проводят на основании ретроспективного анализа историй болезни, выполненного без всякого протокола, при этом делаются радикальные выводы о преимуществах одного препарата перед другим, как это произошло, например, при сравнении оригинального клопидогрела с одним из его дженериков. Понятно, что с позиций доказательной медицины такой анализ вообще нельзя называть исследованием. Если и возникает необходимость сравнить эффективность двух препаратов на основании ретроспективных данных, то надо было бы проводить исследование по типу «случай – контроль», хотя доказательная ценность и таких исследований невелика.

Не во всех исследованиях по изучению эквивалентности определены четкие конечные критерии (например, достижение целевого уровня АД), не учитывается число больных, достигших данных критериев в результате лечения, не оцениваются потребовавшиеся для этого дозы препаратов. Если исследование проводится сравнительным методом, очень часто не оценивается качество проведенной рандомизации. Нельзя считать правильно проведенной рандомизацией простое разделение пациентов на группы на основании их желания/нежелания принимать тот или иной изучаемый препарат. Безусловно, результаты исследования являются методически уязвимыми, когда за короткий период выбывает около половины пациентов только из-за несоблюдения режима приема препаратов. Довольно часто не контролируется приверженность терапии, не регистрируются нежелательные явления или, наоборот, возникновение нежелательного явления приписывается исключительно дженерику только на основании возможной или маловероятной причинно-следственной связи и без анализа других факторов, способных вызвать нежелательное явление, как это случилось с одним из дженериков индапамида, которому без существенных на то оснований приписали опасные побочные эффекты.

Многие клинические исследования по сравнительному изучению дженериков от-

личаются неправдоподобно хорошими результатами: высоким процентом завершивших исследование, отсутствием нежелательных явлений, отсутствием у пациентов предшествующих заболеваний или сопутствующей терапии, а также необычно высокой эффективностью лечения. Очень часто нарушаются этические принципы (нет указаний на то, что пациенты давали информиро-

вестно, парный критерий Стьюдента применяется для проверки эффективности одного метода лечения в случае, когда имеются данные о состоянии каждого участника до и после лечения. Когда же следует сравнить несколько методов лечения, испытанных на одних и тех же больных, необходимо использовать дисперсионный анализ повторных наблюдений, а при сравнитель-

Число дженериков, например, эналаприла в нашей стране давно перешло за сотню, число дженериков амлодипина и симвастина – более 30 и продолжает расти. Даже официальные органы признают, что количество дженериков в нашей стране плохо поддается контролю, для многих из них отсутствуют данные биоэквивалентности, большинство выпускается без соблюдения обязательного стандарта GMP (Good Manufacturing Practice).

ванное согласие на участие в исследовании). Все это свидетельствует о частом несоблюдении российскими исследователями основных принципов надлежащей клинической практики и правил проведения рандомизированных клинических исследований. Обобщение аналитических работ российских биостатистиков позволяет заключить, что российские исследователи имеют крайне низкий уровень знаний в области статистического анализа биомедицинских данных. При планировании клинических исследований далеко не всегда учитывается вероятность появления систематических и случайных ошибок. Довольно часто авторы неправильно применяют методы статистического анализа. Данный факт имел место, например, в упоминавшемся выше сравнении нескольких дженериков эналаприла, а также в исследовании, в котором оценивался эффект нескольких дженериков индапамида на суррогатные точки при лечении АГ у пожилых пациентов. Как из-

ном анализе малых выборок (10–15 человек) необходимо применять специальные методы статистического анализа.

В некоторых исследованиях сама цель исследования формулируется некорректно.

Так, в исследовании ОРИГИНАЛ до того, как оно было начато, ставилась цель доказать преимущества оригинального индапамида перед зарегистрированными дженериками, как будто авторы заранее знали результат такого сравнения. Хотя, как известно, основной постулат оценки качества дженериков гласит: если дженерик зарегистрирован, что автоматически должно означать его биоэквивалентность оригинальному препарату, он и терапевтически эквивалентен ему. Таким образом, нулевая гипотеза в таких исследованиях должна исходить из равенства оригинального препарата и дженерика. Безусловно, изучение терапевтической эквивалентности может этого и не

подтвердить (о чем неоднократно упоминается в этой статье), однако такой результат надо рассматривать не как правило, а как исключение. В противном случае вся система регистрации дженериков, принятая во всем мире, должна быть признана порочной.

Еще одна немаловажная проблема заключается в определении экономической эффективности кардиологических препаратов, однако современные подходы к методологии фармакоэкономических исследований оригинальных и дженерических лекарственных препаратов недостаточно разработаны как в нашей стране, так и за рубежом. Одним из сдерживающих факторов является ограниченное количество проводимых рандомизированных клинических исследований оригинальных и дженерических лекарственных препаратов, выполненных методически грамотно, с максимальным соблюдением правил доказательной медицины и надлежащей клинической практики. В результате для фармакоэкономического анализа выбираются исследования, выполненные с серьезными методическими нарушениями. Так, последнее исследование было проведено ретроспективно, истории болезни пациентов были разделены на 2 группы по принципу назначения пациентам оригинального или дженерического клопидогрела, при этом сформированные группы странным образом идеально совпали по всем основным клиническим параметрам, чего не удастся добиться даже в строго рандомизированных исследованиях. Данные о контроле со стороны исследователя за соблюдением режима приема препарата, клиническими показателями, показателями липидного спектра, частотой нежелательных явлений и выбытием из исследования полностью отсутствуют. В группе дженерика в сравнении с оригинальным препаратом намного реже назначалась гипоплипидеми-

Эффективность и безопасность оригинальных препаратов и дженериков

Международное непатентованное название	Оригинальный препарат	Дженерик	Изучаемый показатель	Соответствие	
				по эффективности	по безопасности
Эналаприл	Ренитек	Энам	АД	Неполное (количественные отличия)	Полное
Амлодипин	Норваск	Кардилопин	АД	Почти полное	Полное
Фозиноприл	Моноприл	Фозикард	АД	Почти полное	Полное
Индапамид	Арифон, Арифон ретард	Индап	АД	Полное	Почти полное
Симвастатин	Зокор	Симвастол	Липиды	Неполное (качественные отличия)	Неполное
Карведилол	Дилатренд	Ведикардол	АД	Неполное (количественные отличия)	Почти полное
Бисопролол	Конкор	Бисогамма	АД	Неполное (количественные отличия)	Полное
Ацетилсалициловая кислота	Ацекардол	Аспирин Кардио	Агрегация тромбоцитов	Полное	Почти полное
Амлодипин	Норваск	Амлорус	АД	Полное	Почти полное
Эналаприл + гидрохлортиазид	Ко-ренитек	Рениприл ГТ	АД	Почти полное	Неполное
Симвастатин	Зокор	Симвагексал	Липиды	Полное	Полное
Рамиприл	Тритаце	Хартил	АД	Почти полное	Почти полное
Метопролол	Беталок ЗОК	Эгилок ретард	АД	Полное	Полное

Примечание. Соответствие по эффективности: неполное – статистически достоверные различия по любому выбранному критерию эффективности; почти полное – достоверных различий нет, различия $\geq 10\%$ по титрованию и/или переводу на комбинированную терапию; полное – различия по титрованию и/или переводу на комбинированную терапию $< 10\%$. Соответствие по безопасности: неполное – статистически достоверные различия в частоте нежелательных явлений (НЯ) или регистрация 1 серьезного НЯ, связанного с приемом препарата; почти полное – достоверных различий нет, различия $\geq 10\%$ в частоте НЯ; полное – различия в частоте НЯ $< 10\%$.

Еще раз о проблеме взаимозаменяемости лекарств. Взгляд на дженерики с позиций доказательной медицины

➔11 ческая терапия (71,7 и 92,4 % соответственно) и терапия β-блокаторами (86,8 и 98,1 % соответственно), что может косвенно свидетельствовать о менее интенсивной терапии в этой группе пациентов после выписки из стационара. Таким образом, выбранное для фармакоэкономического анализа исследование имело ряд существенных отклонений от принципов проведения контролируемых клинических исследований, поэтому результаты данного анализа относительно экономических преимуществ оригинального клопидогрела перед дженериком никак нельзя назвать достоверными.

Обобщение результатов рандомизированных исследований с дженериками

В современных условиях стало необходимо создание надежных методических разработок для проведения и оценки клинических испытаний, сравнения полученных результатов и их дальнейшего обобщения или объединения. Дизайн рандомизированных контролируемых клинических исследований был предложен и обсужден ранее. Как показал опыт, использование единого (унифицированного) протокола полностью удовлетворяет клиническим потребностям и может использоваться как стандарт при выполнении исследований по изучению терапевтической эквивалентности. Предложенный протокол рандомизированного клинического исследования обеспечивает возможность подготовки исходных данных – результатов клинического исследования – для включения в единую базу данных по терапевтической эквивалентности оригинальных лекарственных препаратов и их дженериков, а также близких по действию лекарственных препаратов.

Сравнительные рандомизированные клинические исследования, выполненные с использованием такого протокола, в ряде случаев продемонстрировали наличие существенных различий в клинической эффективности и безопасности оригинальных антигипертензивных и гиполипидемических препаратов и их дженериков. Разные дженерики антигипертензивных препаратов продемонстрировали различную степень соответствия оригинальному препарату: от полного соответствия, как для новой лекарственной формы метопролола тартрата пролонгированного действия, до неполного соответствия, когда регистрировались достоверные различия по заранее обозна-

ченным критериям эффективности. Данные таких исследований приведены в таблице.

В таблице приведен далеко не полный список дженериков, терапевтическая эквивалентность которых изучалась в исследованиях. Тем не менее эти данные позволяют сделать вывод: на фармацевтическом рынке присутствуют дженерики, которые полностью копируют свойства оригинального препарата, но все же большинство дженериков несколько отличаются или по эффективности, или по переносимости, несоответствие у некоторых дженериков может принимать значимый характер за счет выявленных качественных или количественных отличий. Для того чтобы с практических позиций оценить качество дженерика, следует обращать внимание на следующие аспекты:

- производится ли препарат в соответствии со стандартом GMP;
- насколько широко он зарегистрирован в странах Запада (в первую очередь в США и Евросоюзе);
- представила ли компания-производитель данные о его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному препарату с указанием количественных отклонений от основных параметров;
- крайне необходимо, чтобы альтернативой жизненно важным оригинальным препаратам в этом списке стали препараты дженерики, доказавшие свою терапевтическую эквивалентность в грамотно спланированных и выполненных в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики рандомизированных клинических исследованиях.

Заключение

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день строго научные данные свидетельствуют о том, что представленные на рынке дженерики весьма значительно различаются между собой по степени соответствия оригинальным препаратам. К сожалению, мы не имеем возможности ознакомиться с данными доклинического изучения каждого конкретного дженерика (в первую очередь с оценкой биоэквивалентности), хотя эти данные по ряду причин далеко не всегда позволяют составить впечатление о клинической эквивалентности.

На сегодняшний день, с учетом несовершенства системы регистрации дженериков, единственным способом убедиться в реальной эквивалентности оригинальному препа-

рату является проведение ограниченного, но строго спланированного сравнительного клинического исследования. Такие исследования должны проводиться с обязательным соблюдением основных правил доказательной медицины. По-видимому, наиболее часто используемые дженерики должны подвергаться таким клиническим испытаниям.

Нет сомнений, что часть дженериков (хотелось бы, чтобы эта часть была достаточно большой) практически полностью копирует свойства оригинальных препаратов. Однако другая часть копирует эти свойства не полностью, а некоторые, кроме того,

уступают оригинальным препаратам в безопасности.

Очевидно, что дженерики с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальным препаратам могут использоваться для длительной лекарственной профилактики (как первичной, так и вторичной), и только при применении таких дженериков мы с полным основанием можем ожидать таких же результатов в отношении предупреждения риска сердечно-сосудистых осложнений, которые были получены в контролируемых рандомизированных исследованиях с оригинальными препаратами.



**WORLD HEART
FEDERATION®**

**World Congress
of Cardiology**

Scientific Sessions 2014

4-7 May 2014 | Melbourne, Australia

25x25: At the Heart of global health

GLOBAL PLATFORM

For cardiovascular disease specialists and public health professionals to share knowledge and network with their peers

WORLD LEADING EXPERTS

Presenting 150 sessions on cardiology, policy and public health

LATEST SCIENTIFIC FINDINGS

Featured in over 1,000 new abstracts on prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular disease

INTERNATIONAL CONGRESS WITH A SPOTLIGHT ON REGIONAL ISSUES

Highlighting local successes in rheumatic heart disease and tobacco cessation

BEST-PRACTICE SHARING

Across different resource settings with a highlight on how international learning can be adapted to national circumstances

UNITING EFFORTS TO REDUCE PREMATURE CVD DEATHS 25% BY 2025

Through mobilizing the CVD community and working with the WHO

www.worldcardiocongress.org

Registration
Now Open



The Cardiac Society
of Australia and New Zealand



Кардиология сегодня № 1 (7) 2014

УЧРЕДИТЕЛИ

Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»,
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

Руководитель проекта

Николайчук Александр Владимирович
avn@abvpress.ru

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор Оганов Рафаэль Гегамович
Шеф-редактор Мамедов Мехман Ниязи оглы
Верстка Гончарук Ольга Валентиновна

Адрес редакции и учредителя

115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15,
тел.: + 7 (499) 929-96-19,
e-mail: abv@abvpress.ru

ПЕЧАТЬ

ООО «Графика»
Заказ № 64
Тираж 10 000 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.

Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52147 от 11.12.2012

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов
без официального согласия редакции.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.

Распространение

