

ОПТИМАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

А. Свистунов, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
И. Васильева, кандидат медицинских наук,
М. Осадчук, доктор медицинских наук, профессор
 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
E-mail: inniva77@mail.ru
DOI: 10.29296/25877305-2018-01-01

Рассмотрены возможности применения генерических аналогов оригинальных лекарственных средств в амбулаторно-поликлинической практике у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Оценивая взаимосвязь высших психических функций и АД, следует признать необходимость рационального подхода к поэтапному снижению АД.

Ключевые слова: кардиология, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, генерические аналоги, когнитивные нарушения.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на современные возможности фармацевтической индустрии и значительный прогресс в области профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), по-прежнему остается ведущей причиной смерти в развитых странах мира [1, 2]. В Российской Федерации, по данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, смертность от ССЗ составляет 50% общей смертности; в структуре ССЗ 80% приходится на болезни, обусловленные атеросклерозом [3].

Расширение показаний к оказанию высокоспециализированной кардиологической помощи населению способствовало улучшению клинического прогноза и снижению летальности. Однако, несмотря на множество клинических рекомендаций, некоторые вопросы, касающиеся выбора оптимальной фармакотерапии, до сих пор остаются спорными, особенно в условиях ограниченного финансирования здравоохранения, в частности амбулаторно-поликлинических подразделений, среди задач которых наряду с динамическим медицинским обслуживанием населения — льготное лекарственное обеспечение. В соответствии с ч. 2 ст. 80 Федерального закона от 21.11.11 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи населению осуществляется обеспечение ряда категорий граждан лекарственными препаратами, включенными в перечень жизненно необходимых. Одним из эффективных методов снижения затрат на лекарства считается применение в амбулаторно-поликлинической практике качественных генерических аналогов оригинальных лекарственных средств (ЛС).

Авторы задались целью определить эффективность и безопасность применения генерических препаратов в амбулаторном лечении пациентов, перенесших инфаркт миокарда — ИМ (пациенты с постинфарктным кардиосклерозом — ПИКС).

В амбулаторных условиях обследованы 40 пациентов (16 женщин и 24 мужчины), перенесших ИМ. Средний возраст больных — $64,4 \pm 11,2$ года. Период с момента развития ИМ на момент включения в исследование — $38,64 \pm 7,37$ дня. На этапе включения в исследование и через 8 нед наблюдения больным проводили общеклиническое обследование, комплексное нейropsychологическое тестирование по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA), определение характера нервно-психических расстройств по шкале HADS с оценкой уровня тревоги и депрессии; применяли также визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Для определения остаточной агрегации тромбоцитов использовали методику с индуктором аденозиндифосфатом (АДФ) и оптический Aggregometer 490 фирмы «Chronolog Corporation». АДФ применяли в конечной концентрации 5μM.

В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронической ИБС (Рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии Всероссийского научного общества кардиологов, 2008; Рекомендации по ведению стабильной коронарной болезни сердца Европейского общества кардиологов, 2013), все больные ИБС, включенные в исследование, в амбулаторно-поликлинических условиях получали следующую терапию: пациенты 1-й группы (n=19) — β-адреноблокатор (бисопролол), статин (аторвастатин), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента — ИАПФ (эналаприл или периндоприл) по льготным категориям 723, 081, 082 из списка дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО); в порядке двойной антиагрегационной терапии пациенты этой группы с момента развития ИМ принимали оригинальный клопидогрел (Франция) в дозе 75 мг и ацетилсалициловую кислоту (АСК) 100 мг; пациенты 2-й группы (n=21) уже получали на госпитальном этапе генерическую форму клопидогрела зарубежного производителя (зилт, лопирел или плагрил); перевод на генерический аналог российского производства, предоставляемый амбулаторным пациентам по льготе из списка ДЛО, осуществлялся после однократного приема стандартной нагрузочной дозы 300 мг. Как и больные 1-й группы, пациенты 2-й группы получали АСК 100 мг, аторвастатин в суточной дозе 20–40 мг, ИАПФ (эналаприл или периндоприл) и β-адреноблокатор (бисопролол). Торговые аналоги ЛС больные получали в зависимости от наличия того или иного лекарственного препарата в поликлинике. Дозу каждого ИАПФ и β-адреноблокатора корректировали индивидуально в зависимости от исходного уровня АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Для статистической обработки результатов пользовались приложениями пакета программ Microsoft Excel 7.0 и StatSoft Statistica 10.0. В ходе исследования применяли стандартные методы описательной статистики: среднее (M), ошибка среднего (m) и стандартное отклонение (SD). Количественные значения представляли в виде $M \pm m$. Из выборки малого объема использовались непараметрические статистические методы. Достоверность динамики показателей определяли с помощью критерия Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В исследование не включали пациентов с тяжелыми осложнениями ИМ. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Анализируя наличие факторов риска у больных, перенесших ИМ, следует отметить высокую распространенность нарушений липидного обмена (у 82,5% пациентов), отягощенный наследственный анамнез (у 62,5%), частые стрессовые ситуации (у 42,5%), избыточную массу тела (у 35,0%),

что, безусловно, определяет полиморбидность современного больного. Всем пациентам на госпитальном этапе проводилась коронароангиография (КАГ); среднее число сосудов, пораженных атеросклеротическим процессом, по ее данным, — 2,17±1,30.

У всех пациентов на фоне лечения отмечался клинически значимый антиангинальный эффект, что может быть следствием улучшения кровоснабжения миокарда на фоне

постоянного динамического контроля со стороны врачей амбулаторно-поликлинического звена. Так, у пациентов обеих групп к концу периода наблюдения, через 8 нед, уменьшилось число приступов стенокардии, о чем свидетельствовало снижение частоты использования короткодействующих нитратов с 3,24±0,28 до 0,46±0,11 раза в неделю ($\Delta=-85,8\%$; $p<0,05$). Естественно, этому соответствовала положительная динамика показателей по ВАШ. Исходный уровень самооценки здоровья по ВАШ у больных ИБС был достаточно низким (4,76±0,23 балла), а к концу периода наблюдения интегральный показатель качества жизни возрос у них до 7,18±0,19 балла ($\Delta=+50,8\%$; $p<0,05$).

Особенно интересно было оценить влияние терапии на частоту развития нарушений ритма сердца (НРС) и ЧСС. Исходно у пациентов, перенесших ИМ, в подострой стадии ИМ, по данным выписных эпикризов, в 72,5% случаев регистрировались различные НРС (табл. 2). Через 8 нед лечения в амбулаторно-поликлинических условиях число нарушений ритма и проводимости значительно уменьшилось в обеих группах. Не вызывает сомнения, что снижение частоты сердечного ритма и спонтанного запуска эктопических водителей ритма связано с выраженным антиаритмическим и антиишемическим эффектом комбинированной терапии вне зависимости от выбора конкретного β -адреноблокатора (метопролола и бисопролола), которые пациенты получали в поликлинике по одной из льготных категорий из списка ДЛО.

Анализ результатов биохимического исследования позволил выявить у всех больных к концу периода наблюдения положительную динамику параметров липидного спектра, что обусловлено прежде всего регулярным контролируемым

применением статинов в течение всего этого времени (табл. 3 и 4). Следует отметить, что установленное повышение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 14,5% ($p=0,0001$), вероятно, связано не только с положительным влиянием розувастатина на ЛПВП, но и с увеличением двигательной активности, о чем свидетельствовала также тенденция к снижению массы тела к концу периода наблюдения (ИМТ=24,3±0,32 кг/см²; $p=0,09$).

Кроме того, важно было оценить антиагрегантное действие и безопасность генерического аналога клопидогрела российского производства в амбулаторном лечении пациентов с ПИКС. Известно, что клопидогрел необратимо связывается с тромбоцитарными АДФ-рецепторами, селективно ингибирует связывание АДФ с АДФ-рецепторами тромбоцитов и последующую активацию комплекса гликопротеина IIb/IIIa под действием АДФ, благодаря чему по-

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование (M±m)

Показатель	1-я группа (n=19)	2-я группа (n=21)
Возраст, годы	59,6±9,7	65,4±7,9
Мужчины, %	68,43	52,40
Женщины, %	31,57	47,60
ИМТ, кг/м ²	25,32±4,42	24,17±5,12
САД, мм рт. ст.	135,82±7,13	138,46±7,26
ДАД, мм рт. ст.	78,54±4,21	81,35±5,31
ЧСС, в минуту	75,43±7,63	73,65±8,49
Длительность АГ, годы	8,13±2,10	11,93±3,40
Длительность ИБС, годы	4,24±1,25	5,68±2,87
Число пораженных артерий по данным КАГ	2,27±1,10	2,04±0,90

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; АГ – артериальная гипертензия.

Таблица 2

Динамика НРС у больных с ПИКС на фоне медикаментозной терапии

Параметры	Пациенты с ПИКС (n=40)		1-я группа (n=19)		2-я группа (n=21)	
	%	Δ , %	%	Δ , %	%	Δ , %
НЖЭ, %:						
исходно	52,5	-71,4	32,5	76,9	20,0	-62,5
через 8 нед	15,0*		7,5		7,5	
ЖЭ, %:						
исходно	62,5	-72,0	25,0	70,0	37,5	-73,3
через 8 нед	17,5*		7,5		10,0	
АР, %:						
исходно	35,0	-92,9	15,0	100	20,0	-87,5
через 8 нед	2,5*		-		2,5	
ПСВТ, %:						
исходно	7,5	-100	7,5	100	-	-
через 8 нед	-		-		-	
АВБ, %:						
исходно	5,0	-	-	-	5,0	-50
через 8 нед	2,5		-		2,5	
ФП, %:						
исходно	7,5	100	7,5	100	-	-
через 8 нед	-		-		-	
ЧСС в минуту:						
исходно	74,13±7,50	16,2	75,43±7,60	16,7	73,65±8,49	15,9
через 8 нед	62,1±5,9*		62,83±6,60		61,94±5,12	

Примечание. * – $p<0,05$; НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы; ЖЭ – желудочковые экстрасистолы; АР – алло-ритмия; ПСВТ – пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия; ФП – фибрилляция предсердий; АВБ – атрио-вентрикулярная блокада.

давляется АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов [4]. В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40–60% (полная агрегация расценивается в диапазоне до 29%, частичная – 30–59% от исходного значения). После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения возвращаются к исходному уровню в среднем в течение 5 дней [5, 6]. В данном исследовании у пациентов обеих групп отмечалось значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов вне зависимости от выбора препарата. У пациентов 1-й группы, принимавших оригинальный клопидогрел, агрегация тромбоцитов в среднем снизилась до 29,75±11,56%, во 2-й группе – до 31,75±11,37%. Все различия агрегации тромбоцитов в группах не достигали статистической значимости.

При тщательном анализе выраженности степени снижения агрегации тромбоцитов следует обратить внимание на то, что в 1-й и 2-й группах сниженная агрегация тромбоцитов была выявлена соответственно в 94,7 и 95,2% случаев. Полное отсутствие агрегации тромбоцитов, свидетельствующее об эффективности терапии, в 1-й группе наблюдалось у 42,2% пациентов, частичное ее снижение – у 52,5%; в 5,3% случаев эффект терапии отсутствовал.

Аналогично анализировали выраженность снижения агрегации тромбоцитов во 2-й группе (генерический клопидогрел российского производства). Общее число лиц со сниженной агрегацией тромбоцитов составило 95,2%, а отсутствие эффекта наблюдалось в 4,8% случаев (табл. 5). Следует отметить, что ни у одного пациента, принимающего генерический или оригинальный клопидогрел, каких-либо осложнений не наблюдалось.

С целью определения эффективности терапии был проведен сравнительный анализ показателей офисного АД и суточного самоконтроля АД в домашних условиях. На фоне терапии у пациентов обеих групп к концу периода наблюдения уровень АД достоверно снизился в сравнении с исходным. Так, у пациентов 1-й группы САД уменьшилось на 6,7% (с 135,80±7,33 до 126,71±5,37 мм рт. ст.; p<0,001), ДАД – на 7,8% (с 78,55±4,21 до 72,43±2,12 мм рт. ст.; p<0,001); у больных 2-й группы регистрировалось снижение САД на 9,5% (с 138,48±7,26 до 125,34±3,91 мм рт. ст.; p<0,04), а ДАД – на 9,9% (с 81,35±5,31 до 73,53±2,10 мм рт. ст.; p<0,001).

С одной стороны, динамика показателей АД свидетельствовала о достаточном контроле его уровня, с другой – в ходе исследования возникли весомые опасения, связанные с возникновением и (или) усугублением когнитивных нарушений (КН) у пациентов с подострой стадией ИМ, особенно на фоне агрессивной терапии и сниженной коронарной и церебральной перфузии. Известно о высоком риске КН у кардиальных пациентов – страдают как высшие нервно-психические функции, так и когнитивные [7].

По мнениям некоторых исследователей, важными факторами, способствующими ишемическому повреждению мозга у пациентов с кардиальной патологией, являются уменьшение фракции выброса левого желудочка, сниженная цереброваскулярная реактивность, нейрогормональные нарушения [8, 9],

а также избыточное снижение АД на фоне медикаментозной терапии. В связи с этим у всех пациентов оценивали наличие нервно-психических расстройств по шкале HADS и проводили у них комплексное нейропсихологическое тестирование по MoCA в начале и конце наблюдения. Анализ результатов показал исходно высокую распространенность нервно-психических расстройств и нарушений когнитивной функции (КФ) у пациентов, перенесших ИМ (p<0,05). Средняя оценка по шкале MoCA составила 22,14±3,18 балла из возможных 30. У 10,0% пациентов с ПИКС наруше-

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей у пациентов 1-й группы (M±m)

Показатель	Исходно	Через 8 нед	p	Δ, %
Общий ХС, ммоль/л	6,33±0,33	4,25±0,19	0,0001	-32,9
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,11±0,29	2,58±0,03	0,0003	-37,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26±0,07	1,43±0,08	0,001	+13,5
ТГ, ммоль/л	1,95±0,19	1,49±0,14	0,045	-23,6
Креатинин, мкмоль/л	91,63±2,79	79,23±3,68	0,09	-13,5
Мочевина, ммоль/л	5,87±0,31	6,54±0,22	0,09	+11,4
Глюкоза, ммоль/л	4,95±0,19	5,17±0,12	0,17	+4,4
АСТ, МЕ/л	24,3±5,3	21,6±2,2	0,09	-9,1

Примечание. Здесь и в табл. 4: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды; АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Таблица 4

Динамика лабораторных показателей у пациентов 2-й группы (M±m)

Показатель	Исходно	Через 8 нед	p	Δ, %
Общий ХС, ммоль/л	6,26±0,68	4,12±0,17	0,00001	-34,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,55±0,23	2,19±0,15	0,00001	-38,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,32±0,06	1,56±0,06	0,001	+15,4
ТГ, ммоль/л	1,64±0,15	1,34±0,10	0,047	-18,3
Креатинин, мкмоль/л	90,72±5,13	80,37±3,41	0,055	-11,4
Мочевина, ммоль/л	4,96±0,16	5,05±0,26	0,11	+1,8
Глюкоза, ммоль/л	30,59±0,35	28,33±0,36	0,02	-7,4
АСТ, МЕ/л	6,26±0,68	4,12±0,17	0,00001	-34,2

Таблица 5

Влияние антиагрегантных препаратов на степень подавления агрегации тромбоцитов

Группа	Число лиц со сниженной агрегацией тромбоцитов, %		Отсутствие эффекта, %	Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л
	Полная агрегация, %	Частичная, %		
1-я (оригинальный клопидогрел); n=19	94,7		5,3	254,54±47,28
	42,2	52,5		
2-я (генерический клопидогрел); n=21	95,2		4,8	246,42±71,39
	38,1	57,1		

Таблица 6

Показатели КФ, параметры тревоги и депрессии у мужчин и женщин, включенных в исследование (M±m)

Показатель	Мужчины (n=24)		Женщины (n=16)	
	исходно	через 8 нед	исходно	через 8 нед
MoCA	24,42±3,61	25,12±2,88	21,47±2,36*	23,28±2,84
HADS (тревожность)	8,74±1,80	6,92±1,73**	12,40±3,29	9,89±3,19***
HADS (депрессия)	6,32±3,62	5,75±2,19	11,80±3,04*	9,52±3,85

Примечание. * – различия с показателями у мужчин; ** – различия с исходными показателями в группе мужчин; *** – различия с исходными показателями в группе женщин; везде $p < 0,05$.

ния носили характер незначительной дисфункции; умеренная степень снижения КФ отмечена у 72,5% пациентов и в 1 (2,5%) случае выявленные изменения носили характер тяжелой деменции.

Следует отметить и гендерные различия КН, обнаруженные в ходе исследования. Так, у женщин средняя оценка по шкале MoCA имела значения, более низкие, чем у мужчин, на 13,64% и составила в среднем 21,47±2,36 против 24,42±3,61 балла. Кроме того, показатели краткосрочной памяти, отсроченного восприятия и внимания достоверно отличались от таковых у мужчин. Среди женщин было достоверно больше лиц с депрессией, в то время как повышенная тревожность у мужчин и женщин не имела достоверных различий (табл. 6). На фоне медикаментозной терапии у представителей обеих групп к концу периода наблюдения исследуемые параметры КФ изменились в сравнении с исходными. Так, средняя оценка по шкале MoCA составила к концу периода наблюдения 24,23±2,56 балла (у мужчин – 25,12±2,88 балла, у женщин – 23,28±2,84 балла). Более того, показатели повышенной тревожности через 8 нед лечения достоверно уменьшились: у мужчин – на 14,5% (с 8,74±1,80 до 6,92±1,73 балла), у женщин – на 20,2% (с 12,40±3,29 до 9,89±3,19 балла), в то время как проявления депрессии достоверно не изменились, что указывает на острую необходимость проведения в амбулаторно-поликлинических условиях в течение длительного времени психосоматической коррекции и психической реабилитации у пациентов, перенесших ИМ. При детальном анализе нарушений когнитивной сферы установлено, что в 17,5% случаев при САД<120 мм рт. ст., достигнутом на фоне гипотензивной терапии, отмечалось повышение уровня депрессии и ухудшение КФ, особенно по показателям отсроченного восприятия и внимания ($p < 0,05$). Следовательно, оценивая взаимосвязь высших психических функций и АД, следует признать необходимость рационального подхода к его снижению.

На основании изложенного можно сделать вывод, что важным моментом, отражающим эффективность терапии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, должно быть представление не только о целевом уровне АД, но и о разнонаправленных эффектах гипотензивной терапии, оказывающей влияние на состояние КФ. Кроме того, оптимальная гипотензивная терапия должна не только улучшать стратификационный прогноз, но и предупреждать дальнейшее развитие уже имеющегося у пациентов когнитивного дефицита.

Таким образом, комплексный подход к ведению пациентов с ПИКС с динамическим наблюдением демонстрирует эффективность, о чем свидетельствуют улучшение

клинического состояния больных, снижение частоты ангиальных приступов, использования нитратов, улучшения показателей оценки самочувствия по ВАШ, отсутствие побочных реакций. Выявление и коррекция КН в амбулаторно-поликлинических условиях имеют важное практическое значение, так как эти нарушения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией приобретают социальную значимость. Эффективная система

лекарственного обеспечения амбулаторно-поликлинических подразделений – не только стратегическое решение вопроса доступности для населения жизненно необходимых лекарственных препаратов, но и важное условие снижения частоты госпитализаций и затрат на дорогостоящее стационарное лечение, особенно таких социально значимых заболеваний, как ИМ.

Авторы заявляют о проведении анализа в рамках плановой научной работы и об отсутствии его спонсорства со стороны какой-либо компании.

Литература

1. Бокерия О.Л., Биниашвили М.Б. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца // Анн. аритмол. – 2013; 10 (2): 69–79.
2. Ford E., Ajani U., Groft J. et al. Expanding the disease in the US deaths from Coronary Disease 1980–2000 // N. Engl. J. Med. – 2007; 256: 2388–98.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В. и др. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2014; 13 (4): 21–8.
4. Gomez Y., Adams E., Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus original brand // J. Pharmaceut. Biomed. Analysis. – 2004; 34: 341–8.
5. Holmes D., Dehmer G., Kaul S. et al. ACC/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA “Boxed warning”. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010; 56: 321–41.
6. Storey R. Clopidogrel in acute coronary syndrome: to genotype or not? // Lancet. – 2009; 373: 276–8.
7. Costantino Iadecola. Hypertension and Dementia //Hypertension. – 2014; 64: 3–5.
8. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Лечение и профилактика сосудистых когнитивных расстройств при артериальной гипертензии // Consilium Medicum. Неврология и ревматология. – 2016; 1: 28–32.
9. Шишкова В.Н. Когнитивные нарушения и ноотропная терапия в практике терапевта и кардиолога // Кардиология. – 2015; 5: 72–7.

OPTIMAL PHARMACOTHERAPY IN OUTPATIENTS WHO HAVE EXPERIENCED MYOCARDIAL INFARCTION

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor A. Svislunov, MD; I. Vasilyeva, Candidate of Medical Sciences; Professor M. Osadchuk, MD
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

The paper considers the possibilities of using generic counterparts of their brand-name drugs in outpatients who have experienced myocardial infarction. Assessing the relationship between higher mental functions and blood pressure (BP), it is necessary to recognize the need for a rational approach to a stepwise BP reduction.

Key words: cardiology, coronary heart disease, myocardial infarction, generic counterparts, cognitive impairment.