



Всероссийское научное общество кардиологов
Секция Рациональной фармакотерапии

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

***Рекомендовано Учебно-методическим объединением по
медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в
качестве учебного пособия для системы послевузовского и
дополнительного профессионального образования врачей.***

Организация работы по созданию рекомендаций осуществлена
Национальным фондом поддержки кардиологии «КАРДИОФОРУМ»
(www.kardioforum.ru, info@kardioforum.ru)

Рекомендации созданы при спонсорском участии компаний:
KRKA
Nycomed
Solvay Pharma

© Всероссийское научное общество кардиологов
© Национальный фонд поддержки кардиологии «КАРДИОФОРУМ»

Москва 2009

**Рекомендации подготовлены Секцией
рациональной фармакотерапии ВНОК**

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

Председатель - проф. Марцевич С.Ю. (Москва).

Ответственный секретарь - к.м.н. Кутишенко Н.П. (Москва).

Члены рабочей группы: к.м.н. Аничков Д.А. (Москва),
к.б.н. Белолипецкая В.Г. (Москва), к.м.н. Концевая А.В. (Москва),
к.м.н. Лукина Ю.В. (Москва), к.м.н. Толпыгина С.Н. (Москва),
к.м.н. Шилова Е.В. (Москва), проф. Якусевич В.В. (Ярославль).

Комитет экспертов

Проф. Александров Ан.А. (Москва)

Проф. Аронов Д.М. (Москва)

Проф. Арутюнов Г.П. (Москва)

К.м.н. Ахмеджанов Н.М. (Москва)

Проф. Бойцов С.А. (Москва)

Проф. Волкова Э.Г. (Челябинск)

Проф. Васюк Ю.А. (Москва)

Проф. Галявич А.С. (Казань)

Проф. Гиляревский С.Р. (Москва)

Академик РАМН, проф. Голиков А.П.
(Москва)

Кардиолог Гофман Е.А. (Москва)

Кардиолог Громова Т.А. (Тула)

К.ф.м.н. Деев А.Д. (Москва) Проф.

Довгалецкий П.Я. (Саратов) Проф.

Задонченко В.С. (Москва) Проф.

Закирова А.Н. (Уфа)

Проф. Калинина А.М. (Москва)

Академик РАМН, проф. Карпов Р.С.
(Томск)

Проф. Кобалава Ж.Д. (Москва), Проф.

Конради А.О. (Санкт-Петербург)

Министр здравоохранения и соци-
ального развития Самарской
области Куличенко В.П.

Член-корр. РАМН, проф. Кухарчук
В.В. (Москва)

Проф. Латфуллин И.А. (Казань)

Проф. Лопатин Ю.М. (Волгоград)

Проф. Лупанов В.П. (Москва)

Член-корр. РАМН, проф. Маколкин
В.И. (Москва)

Академик РАМН, проф. Мартынов
А.И. (Москва)

Проф. Матюшин Г.В. (Красноярск),

Проф. Небиеридзе Д.В. (Москва)

Академик РАМН, проф. Никитин Ю.П.
(Новосибирск)

Проф. Никулина С.Ю. (Красноярск)

Академик РАМН, проф. Оганов Р.Г.
(Москва)

Проф. Остроумова О.Д. (Москва)

Проф. Перова Н.В. (Москва)

Проф. Петрова М.М. (Красноярск)

К.м.н. Плотников А.Б. (Ярославль)

Проф. Подзолков В.И. (Москва)

Проф. Поздняков Ю.М. (Жуковский)

Проф. Савенков М.П. (Москва)

Проф. Сулимов В.А. (Москва)

Д.м.н. Сусеков А.В. (Москва)

Проф. Фишман Б.Б. (Великий
Новгород)

Проф. Хирманов В.Н. (Санкт-Петербург)

Проф. Чазова И.Е. (Москва)

Проф. Шалаев С.В. (Тюмень)

Проф. Шальнова С.А. (Москва)

Проф. Шостак Н.А. (Москва)

Проф. Якушин С.С. (Рязань)

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия	АГП – антигипертензивный препарат
АД – артериальное давление	
АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина	
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент	
БАБ – бета-адреноблокаторы	ВНОК – Всероссийское Научное Общество Кардиологов
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения	
ГИТС – Гастроинтестинальные терапевтические системы	
ДАД – диастолическое артериальное давление	
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИДКЭЛС – Институт доклинической и клинической экспертизы лекарственных средств	
КР – клинические рекомендации	
ЛС – лекарственные средства	
ЛПВП – липопротеины высокой плотности	
ЛПНП – липопротеины низкой плотности	
МЗРФ – министерство здравоохранения Российской Федерации	НИИ – научно-исследовательский институт
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат	
НПР – неблагоприятные побочные реакции	
	ОИМ – острый инфаркт миокарда
	РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
	САД – систолическое АД
	СД – сахарный диабет
	СМАД – суточное мониторирование артериального давления
	СО – синдром отмены
	СПВС – стероидное противовоспалительное средство
	ТГ – триглицериды
	ФБ – фармакологическая безопасность
	ФК – функциональный класс
	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
	ХПН – хроническая почечная недостаточность
	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
	ЦНС – центральная нервная система
	ЧСС – частота сердечных сокращений
	ЭКГ – электрокардиография
	ЭхоКГ – эхокардиография
	EMA – European Agency for the Evaluation of Medical Products
	GMP – Good Manufacturing Practice
	FDA – Food and Drug Administration

Перечень упомянутых исследований

A

ACCOMPLISH – Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension

ACTION – A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS

ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation

AFCAPS – Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study

AIRE – Acute Infarction Ramipril Efficacy

ALLHAT – Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

АККОРД – АКридиллол в Комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией и Ожирением или компенсированным сахарным Диабетом 2-го типа

ASCOT – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial

ASCOT-BPLA – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm

Australian National BP Study – Australian National Blood Pressure Study

B

BBHAT – Beta Blocker Heart Attack Trial

BIMS – Bisoprolol International Multicenter Study

C

CAPRIE – Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events

CARDS – Collaborative Atorvastatin Diabetes Study

CAST – Cardiac Arrhythmia Suppression Trial

CCS-1 – Chinese Cardiac Study 1

CHARM – Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity

COMMIT – CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial

CONSENSUS-2 – 2nd Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study

CORONA – Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure

D

DAVIT II – Danish Verapamil Infarction Trial II

E

EHS – Euro Heart Survey

ELITE-2 – Evaluation of Losartan in the Elderly II

EMIP-FR – European Myocardial Infarction Project – Free Radicals

EUROPA – EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease

F

FIELD – Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

G

GEMINI – Glycemic Effects in diabetes Mellitus: carvedilol-metoprolol IN hypertensives

GISSI-3 – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico 3

GISSI-HF – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca Heart Failure Study

GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events

H

HAPPHY – Heart Attack Primary Prevention in Hypertension

HDFP – Hypertension Detection and Follow-up Program

HINT – Holland University Nifedipine/metoprolol Trial

HOPE – Heart Outcomes Prevention Evaluation

HPS – MRC/BHF Heart Protection Study

I

IDNT – Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial

INTER-ARS – Comparison of the efficacy and safety of generic atorvastatin versus original atorvastatin in the patients of high coronary risk with hyperlipidemia

INVEST – International Verapamil SR/Trandolapril Study

IONA – Impact Of Nicorandil in Angina

IPPPSH – International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension

ISIS-4 – Fourth International Study of Infarct Survival

K

КАМЕЛИЯ - Сравнение терапии, основанной на Карведилоле и Метопрололе у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением: многоцентровое, открытое, параллельное, ступенчатое, рандомизированное исследование, направленное на достижение целевого уровня артериального давления при длительной терапии

L

LIFE – Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study

LIPID – Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease

M

MAPHY – Primary Prevention Metoprolol in Patients with Hypertension

MDPIT – Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial

METEOR – Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin

MOSES – Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention

MRC – Medical Research Council study

MRC Old – Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults

MRFIT – Multiple Risk Factor Intervention Trial

N

NORDIL – Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and b-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study

O

ONTARGET – ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial

OPTIMAAL – Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan

ОСКАР – Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг. (программа ОСКАР 2006)

P

- PEACE** – Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors
PHARAO – The Prevention of Hypertension With the ACE-inhibitor Ramipril in Patients With High Normal Blood Pressure
PRAISE – Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation
PROGRESS – Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study
PROFESS – Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes
PROVE IT – TIMI 22 – Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22

Q

- QUIET** – Quinapril Ischemic Event Trial

R

- RALES** – Randomized Aldactone Evaluation Study

S

- SAVE** – Survival and Ventricular Enlargement
SENIORS – Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with HF
SMILE – Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation
SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels

- SPRINT-1** – Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial I

- SPRINT-2** – Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial II

- STOP-2** – Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia II

- STOP-Hypertension 2** – Swedish Trial in Old Patients with Hypertension II

- STONE** – Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly

- Syst-EUR** – Systolic hypertension – Europe

T

- TRACE** – TRAndolapril Cardiac Evaluation

- TROPHY** – TRial Of Preventing Hypertension

U

- UK-PDS** – UK Prospective Diabetes Study

V

- VAHIT** – Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention

- Val-HeFT** – Valsartan Heart Failure Trial

- VALIANT** – Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial

- VALUE** – Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation

W

- WOSCOPS** – West of Scotland Coronary Prevention Study

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Общие положения	9
1.1. Определение клинической фармакологии. История выделения клинико-фармакологического направления в лекарственной терапии (мотивация, развитие, трансформация основных положений)	9
1.2. Клиническая фармакодинамика (типовые механизмы действия лекарств, методы оценки эффективности и безопасности фармакотерапии) ...	10
1.3. Клиническая фармакокинетика (основные кинетические процессы, понятия биодоступности, распределения, констант абсорбции и элиминации, терапевтического окна и пр. Взаимодействие лекарств и пищи)	10
1.4. Положение о враче клиническом фармакологе. Формулярная система и стандарты лечения. Противоречат ли они индивидуальному подходу к терапии конкретного пациента?	11
2. Принципы рациональной фармакотерапии	12
2.1. Определение терапевтической мишени	12
2.1.1. Следует ли вмешиваться назначением лекарства в течение заболевания?	12
2.1.2. Каких изменений в организме необходимо добиться?	12
2.2. Контроль фармакодинамического эффекта	13
2.2.1. Возможно ли добиться поставленной цели избранным лекарственным средством?	13
2.2.2. Как определить, что цель достигнута?	13
2.2.3. Обеспечивает ли препарат и путь его введения накопление лекарства в нужном месте в необходимой концентрации и на достаточный срок?	13
2.2.4. Когда следует прекратить лечение?	13
2.2.5. Какие нежелательные лекарственные реакции (побочные эффекты) могут возникнуть в ходе лечения избранным препаратом?	14
2.2.6. Не превышает ли риск развития нежелательных явлений риска от неназначения пациенту избранного лекарственного средства?	14
2.3. Резистентность к лекарственным препаратам, развитие привыкания, синдром отмены	15
2.3.1. Привыкание к препаратам	15
2.3.2. Резистентность к лекарственным препаратам	15
2.3.3. Парадоксальное действие лекарственных препаратов	15
2.3.4. Синдром отмены	16
2.4. Фармакотерапия отдельных групп пациентов (старшие возрастные группы, беременные)	16
2.4.1. Особенности фармакотерапии в старших возрастных группах	16
2.4.2. Фармакотерапия беременных	16
2.5. Влияние курения и алкоголя на эффективность и безопасность лекарственной терапии	17
3. Безопасность лекарственной терапии	19
3.1. Что такое нежелательное явление	19
3.2. Побочные действия и противопоказания к назначению лекарственных препаратов	20

3.3 Основные принципы контроля безопасности лекарственной терапии	22
4. Оценка эффективности препарата с позиции доказательной медицины	23
4.1. Что такое доказательная медицина	23
4.1.1. Определение	23
4.1.2. Предпосылки для появления доказательной медицины	23
4.2. Уровни доказательности или «иерархия» доказательств	23
4.3. Основные правила проведения клинических испытаний	24
4.4. Контроль за проведением клинических исследований	25
5. Клинические рекомендации	26
5.1. Как создаются клинические рекомендации	26
5.2. Классы рекомендаций	26
5.3. Достоинства и недостатки клинических рекомендаций	26
5.4. Юридический статус рекомендаций	27
6. Что такое качественные лекарственные средства	28
6.1. Объём рынка кардиотропных лекарственных препаратов в России	28
6.2. Оригинальные и воспроизведённые лекарственные препараты	28
6.3. Правила оценки эквивалентности дженериков	28
6.4. Перечень требований к качественному дженерику	29
7. Проблема замены лекарств	30
7.1. Понятие класс-эффекта. Все ли препараты внутри класса одинаковы	30
7.2. Различные лекарственные формы, замена одной лекарственной формы другой	30
7.2.1. Замена препаратов внутри класса	30
7.2.2. Замена одной лекарственной формы другой	30
7.3. Замена оригинального препарата дженериком и одного дженерика другим	31
7.3.1. Замена оригинального препарата на дженерик	31
7.3.2. Замена одного дженерика на другой дженерик	32
8. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений – главная цель терапии	32
8.1. Оценка действия современных лекарственных препаратов с позиции их влияния на риск сердечно-сосудистых осложнений	32
8.1.1. Антиагреганты и антикоагулянты	32
8.1.2. Препараты, снижающие уровень холестерина	33
8.1.3. Ингибиторы фермента, превращающего ангиотензин	34
8.1.3.1. Сердечная недостаточность	34
8.1.3.2. Острый инфаркт миокарда	35
8.1.3.3. Хроническая неосложнённая ИБС	35
8.1.3.4. Артериальная гипертензия	35
8.1.3.5. Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений	35
8.1.3.6. Сахарный диабет	35
8.1.3.7. Высокое нормальное АД (предгипертензия)	36
8.1.4. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)	36
8.1.4.1. Острый инфаркт миокарда	36

8.1.4.2. Сердечная недостаточность	36
8.1.4.3. Высокое нормальное АД (предгипертония)	36
8.1.4.4. Артериальная гипертония	36
8.1.4.5. Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений	36
8.1.4.6. Вторичная профилактика инсульта	37
8.1.4.7. Нарушенная функция почек	37
8.1.5. Бета-адреноблокаторы	37
8.1.5.1. Острый инфаркт миокарда	37
8.1.5.2. Стабильная стенокардия напряжения	37
8.1.5.3. Хроническая сердечная недостаточность	37
8.1.5.4. Артериальная гипертония	37
8.1.5.5. Сахарный диабет	38
8.1.6. Диуретики	38
8.1.6.1. Артериальная гипертония	38
8.1.6.2. Сердечная недостаточность	39
8.1.6.3. Вторичная профилактика инсульта	39
8.1.7. Антагонисты кальция	39
8.1.7.1. Острый инфаркт миокарда	39
8.1.7.2. Стабильная стенокардия напряжения	39
8.1.7.3. Хроническая сердечная недостаточность	39
8.1.7.4. Артериальная гипертония	39
8.1.8. Нитраты	39
8.1.9. Прочие группы препаратов	40
8.1.9.1. Препараты метаболического действия	40
8.1.9.2. Антиангинальные препараты различного механизма действия	40
9. Фармакоэкономический анализ	40
Приложение 1	43
Приложение 2	44
Приложение 3	45
Приложение 4	47
Приложение 5	49
Приложение 6	50
Приложение 7	52
Приложение 8	53
Список литературы	54

1. Общие положения

1.1. Определение клинической фармакологии. История выделения клинико-фармакологического направления в лекарственной терапии (мотивация, развитие, трансформация основных положений)

Выделение в самостоятельное направление и развитие **клинической фармакологии** во второй половине XX века было мотивировано рядом обстоятельств, важнейшими из которых явились:

- бурное развитие фарминдустрии, повлекшее появление на фармацевтическом рынке десятков тысяч новых лекарств,
- осознание медицинской общественностью необходимости создания принципов применения лекарственных средств, строго регламентированных и основанных на научно доказанных фактах.

Господство эмпирической фармакотерапии, основанной на переносе экспериментальных данных фундаментальной фармакологии в клиническую практику, приводило к использованию малоэффективных и часто небезопасных препаратов и не позволяло оценивать отдаленный прогноз того или иного медикаментозного вмешательства. Более того, примат положения «кто хорошо диагностирует, тот хорошо лечит» явился причиной определенного парадокса в медицине – бурного развития методов диагностики с появлением десятков новых врачебных специальностей при практическом отсутствии надежных руководств по лечению больных в конкретных клинических ситуациях. Многочисленные справочники и монографии по фармакологии и фармакотерапии содержали (и содержат) сведения о химическом составе, механизмах действия лекарств, и неких усредненных правилах их применения. В то же время положение «лечить не болезнь, а больного» всегда было отличительной чертой отечественной медицинской школы и наиболее полно отвечало потребностям врачевания. Наконец, ряд трагедий, связанных с бесконтрольным применением медицинских препаратов (фокомелия новорожденных при приеме талидомида беременными женщинами, случаи венозной тромбоэмболии, ассоциированные с применением гормональных оральных контрацептивов, нарушение биоценоза при активной терапии антибактериальными средствами и др.) обусловил выработку свода положений медицины, основанной на доказательствах. Эти и многие другие вопросы призвана решать **клиническая фармакология**, которая определяется как **наука, изучающая взаимодействие лекарственного средства с организмом здорового и больного человека**, и служит основой для проведения **рациональной фармакотерапии**. Под последней понимается «**назначение больным лекарственных средств, соответствующих их клинической ситуации, в дозах, отвечающих индивиду-**

альным потребностям, на адекватный период времени и по наименьшей стоимости для пациентов и общества» (ВОЗ). Таким образом, клиническая фармакология есть фармакология у постели больного. Её развитие во всём мире прошло ряд этапов, которые могут быть представлены следующим образом:

- 1960 – 1970 гг. проведение клинических испытаний, мониторинг нежелательных лекарственных реакций, изучение фармакокинетики.
- 1970 – 1980 гг. изучение взаимодействия лекарств, фармакогенетики, терапевтический мониторинг, улучшение методов оценки эффективности, совершенствование методологии исследований лекарственных средств.
- 1980 – 1990 гг. фармакоэпидемиология, регистрация побочных эффектов, индивидуальное дозирование лекарств, информация о лекарственном препарате, контроль лекарственной терапии в клинике.
- 1990 – 2000 гг. молекулярная фармакогенетика, оценка дозирования лекарственных средств, фармакокинетическая оптимизация эффектов, доказательная фармакотерапия и фармакоэкономика.

С начала 70-х годов XX века стали проводиться так называемые длительные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) с лекарственными препаратами, главной целью которых являлась проверка принципов лекарственной терапии, разработанных на основании результатов экспериментальных и кратковременных клинических исследований, в условиях длительной терапии, с изучением влияния на отдаленные результаты заболевания, или на так называемые «конечные точки» (т.е. показатели смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной недостаточности и т.д.). Оказалось, что далеко не всегда закономерности, выявленные в экспериментальных и клинико-фармакологических исследованиях, а иногда вошедшие в официально утвержденные правила лечения, подтвердились в длительных РКИ.

Классическим примером этого является терапия антиаритмическими препаратами больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, страдающих ИБС. Ранее считалось, что антиаритмические препараты, устраняя аритмии (это было доказано), будут положительно влиять на прогноз жизни больных, однако в исследовании CAST была выявлена совершенно обратная закономерность: антиаритмические препараты действительно устраняли аритмии, но при этом отчетливо увеличивали смертность. После проведения исследования CAST и ряда других, давших аналогичный результат, рутинное назначение антиаритмических препаратов таким больным стали считать противопоказанным.

На сегодняшний день именно результаты РКИ являются наивысшим уровнем доказательства в медицине и являются основой для определения стратегии лечения заболеваний, в частности именно на результатах РКИ базируются современ-

ные клинические рекомендации (КР) по лечению тех или иных заболеваний.

Основные задачи клинической фармакологии могут быть сформулированы следующим образом:

1. Клинические испытания новых лекарственных средств.
2. Клинические исследования и переоценка старых препаратов.
3. Разработка методов эффективного и безопасного применения лекарственных средств.
4. Информирование и консультативная помощь различным специалистам.
5. Обучение врачей и студентов.

По очень точному выражению одного из основоположников клинко-фармакологического направления у нас в стране Б.Е. Вотчала, клиническая фармакология является «образом мышления врача» независимо от его специальности.

1.2. Клиническая фармакодинамика (типовые механизмы действия лекарств, методы оценки эффективности и безопасности фармакотерапии)

К важнейшим разделам клинической фармакологии относятся **клиническая фармакодинамика** – раздел, изучающий совокупность эффектов лекарственных средств на организм, т.е. описывающий разнообразные биологические эффекты, возникающие под влиянием на организм лекарственного средства, а также касающийся механизмов и локализации их действия:

- **на специфические рецепторы** (симпатомиметики и симпатолитики, АРА)
- **на активность ферментов** (ингибиторы АПФ, статины)
- **физико-химическое действие на мембраны клеток** (антагонисты кальция)
- **прямое химическое взаимодействие** антиоксиданты, препараты магния, калия).

С практической точки зрения вполне правомочен термин **«терапевтическая мишень»**, объединяющий как вышеуказанные, так и некоторые другие более редкие точки приложения лекарственного воздействия.

1.3. Клиническая фармакокинетика (основные кинетические процессы, понятия биодоступности, распределения, констант абсорбции и элиминации, терапевтического окна и пр. Взаимодействие лекарств и пищи)

Если фармакодинамические механизмы могут изучаться в эксперименте на животных или *in vitro* на изолированных культурах клеток и тканей, то **клиническая фармакокинетика** – второй важнейший раздел клинической фармакологии, опе-

рирует данными, полученными только с участием человека. Этот раздел изучает с количественной и качественной стороны совокупность всех процессов прохождения и превращения лекарственного средства в здоровом и больном организме и выявляет закономерности между концентрацией лекарственного средства и наблюдаемыми эффектами. К основным фармакокинетическим процессам относятся:

- А) Высвобождение лекарства из лекарственной формы
- Б) Всасывание (абсорбция)
- В) Распределение
- Г) Метаболизм
- Д) Выведение (экскреция)

Понимание этих процессов позволяет выбрать оптимальный путь введения лекарства, правильно дозировать препарат, прогнозировать скорость наступления и выраженность фармакодинамического эффекта, его продолжительность, оценивать вероятность нежелательных явлений, особенно токсических, рационально составлять лекарственные комбинации. Умение использовать на практике фармакокинетические процессы приобретает особое значение при анализе неудачи фармакотерапии, а также при лечении пациентов с выраженными функциональными нарушениями сердца, печени, почек и пр. Эти процессы описываются рядом количественных параметров, наиболее значимыми из которых являются:

Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) «концентрация-время» – интегральный параметр пропорциональный общему количеству ЛС в организме. По этому показателю можно судить как о максимальной концентрации препарата в крови, так и о скорости его поступления и выведения из организма.

Биодоступность (f) показывает какая часть ЛС (%) при внесосудистом введении достигает системного кровотока и скорость, с которой этот процесс происходит.

Абсолютная биодоступность определяется как отношение AUC препарата, введенного исследуемым методом (перорально, внутримышечно), к AUC при внутривенном его введении.

Об **относительной биодоступности** говорят при сравнении двух различных лекарственных форм одного препарата.

Общая биодоступность отражает часть дозы препарата, которая при приеме внутрь достигла системного кровотока как в неизменном виде, так и в виде метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания («эффект первичного прохождения», пресистемный метаболизм)

Константа абсорбции (Rab) – характеризует скорость поступления ЛС в системный кровоток при внесосудистом введении.

Максимальная концентрация (Cmax) – характеризует эффективность и безопасность лекарственного средства, её значение не должно выходить за границы терапевтического диапазона.

Время достижения максимальной концентрации (Tmax) – при линейной зависимости «концентрация-эффект» позволяет оценить время наступления максимального эффекта препарата. Следует однако отметить, что для некоторых лекарственных средств пик фармакологического

действия может отставать по времени от регистрируемой его максимальной концентрации.

Объем распределения (Vd) – условный показатель, отражающий степень захвата препарата тканями из плазмы или сыворотки крови. Условно, это объем, в котором надо растворить всю попавшую в организм дозу препарата, чтобы получить концентрацию, равную его концентрации в плазме.

Клиренс (CL) – характеризует скорость «очищения» организма от лекарственного вещества. Эта часть кажущегося объема распределения, которая освобождается от препарата в единицу времени. Выделяют общий, почечный и внепочечный клиренс, в зависимости от путей элиминации препарата.

Константа скорости элиминации (Kel) – характеризует скорость процессов, приводящих к выведению препарата из организма.

Период полувыведения (T_{1/2}) – пропорционален константе элиминации ($T_{1/2} = 0,693 / Kel$) и показывает за какое время концентрация препарата в организме уменьшается вдвое.

Фармакокинетические процессы тесно связаны с наблюдаемыми фармакодинамическими эффектами лекарств. Прежде всего, это касается нарастания выраженности фармакологического действия препарата с увеличением его дозы. Для большинства лекарственных средств установлена достаточно высокая линейная корреляционная связь между уровнем лекарства в крови и клиническим проявлением эффекта. Вместе с тем этот эффект не может возрастать бесконечно при постоянном повышении концентрации и ограничен некоторым физиологическим пределом. На практике следует пользоваться справочным материалом, который обычно содержит основные сведения по скорости нарастания, выраженности и длительности эффекта в зависимости от режима дозирования препарата. Эти параметры устанавливаются в ходе клинических испытаний лекарственных средств у большого количества пациентов. Очевидно, что скорость развития и выраженность эффекта будут максимальными при внутрисосудистом введении лекарственного средства, альтернативой которому может иногда служить сублингвальный прием. Однако часть препаратов требует обязательного первичного прохождения через печень, где превращается в свою активную форму (большинство ингибиторов АПФ) и в этом случае их сублингвальный прием не имеет преимуществ (исключение – каптоприл и лизиноприл, не требующие превращения в печени). Внутримышечные инъекции могут оказаться малоэффективными у пациентов с выраженным отеком тканей, а подкожные у лиц старших возрастных групп и сниженным тургором тканей. В длительной терапии сердечно-сосудистых больных наиболее часто используется пероральный прием препаратов, для большинства из которых равновесная концентрация в крови и стабилизация фармакологического действия наступают через промежуток времени равный 3–5 периодам полувыведения при условии применения препарата в одинаковой дозе. Следует также учитывать простейшие химические параметры применяемых лекарств. Их **растворимость** в воде или липидах отражается на локализации и активности всасывания в желудочно-кишечном тракте, связи с альбуминами плазмы и преодо-

лении гемато-гистологических барьеров, проникновении и накоплении в тканях и активной почечной фильтрации. **Основная** или **кислотная** реакция лекарства определяет его преимущественное всасывание в щелочной или кислой среде соответственно. **Лекарственная форма** может обуславливать постепенное высвобождение препарата и, таким образом, изменять классические параметры фармакодинамики и фармакокинетики. Отдельно следует учитывать взаимодействие лекарственных средств и компонентов пищи. Для большинства препаратов предпочтительнее их прием натощак с запиванием достаточным количеством воды. Это гарантирует минимум взаимодействия лекарства с пищевыми ингредиентами. В то же время часть препаратов следует принимать во время или сразу после еды, что специально оговаривается в аннотациях на эти лекарственные средства (кислоты, пищеварительные ферменты, H₂-блокаторы, витамины, некоторые антибиотики, средства, раздражающие слизистую желудка, и пр.). Наконец, при определении режима дозирования следует учесть ряд **хронобиологических аспектов**, в частности, циркадные ритмы некоторых физиологических процессов. В соответствии с последними, статины предпочтительней принимать в вечерние часы, диуретики – в ранние утренние, пролонгированные нитраты – за 40–60 минут до предполагаемой нагрузки; целесообразно соотносить пик антигипертензивного действия препарата с выявленными часами наиболее значимого подъема АД по данным СМАД и т.д.

1.4. Положение о враче клинического фармакологе. Формулярная система и стандарты лечения. Противоречат ли они индивидуальному подходу к терапии конкретного пациента?

Весь вышеуказанный и далеко не полный перечень задач, стоящих перед клинической фармакологией, актуализировал выделение отдельной специальности «врач – клинический фармаколог». Впервые эта специальность была регламентирована соответствующим приказом МЗ РФ и «Положением о враче – клиническом фармакологе», призванном решать следующие вопросы:

1. Выбор лекарственного средства для лечения конкретного больного.
2. Составление индивидуальной лекарственной программы.
3. Выбор пути введения препарата.
4. Наблюдение за действием лекарственного средства.
5. Предупреждение и устранение нежелательных лекарственных явлений.
6. Своевременное и регулярное информирование специалистов о появлении новых методов фармакотерапии.

Следует подчеркнуть, что клинический фармаколог ни в коей мере не подменяет врача-специалиста. Он помогает последнему в терапии «нестандартных» пациентов, которые в силу тех или иных причин не отвечают на лечение согласно существующим рекомендациям, либо лишены

возможности получать таковое из-за большого количества противопоказаний, составляет индивидуальные лекарственные комбинации для «рефрактерных» пациентов. Клинический фармаколог выступает в качестве эксперта при неэффективности терапии, анализирует все возможные причины последней, в том числе фармакокинетические, обсуждает их с лечащим врачом и предлагает новые варианты лечения. Важнейшей обязанностью клинического фармаколога является обеспечение врачей-специалистов современной и научно-доказанной информацией о лечении и профилактике заболеваний. При этом, к сожалению, приходится констатировать неадекватность традиционных источников такой информации: они быстро устаревают, могут быть очень большими по объему и подчас противоречивыми. А у практикующего врача часто ограничено время для принятия правильного клинического решения или чтения научной литературы (не более получаса в неделю).

Последние годы практическая медицина в России максимально формализовалась. Прежде всего, были разработаны стандарты и протоколы ведения пациентов, страдающих наиболее значимыми заболеваниями. Эти документы регламентируют алгоритм действий врача в типовых клинических ситуациях, но по сути исключают клиническое мышление доктора, то есть то, что всегда составляло главный отличительный признак отечественной медицины – индивидуальный подход к лечению больного. Схематизация лечения, без-

словно, несет некоторый позитив и, прежде всего, исключение серьезных ошибок в фармакотерапии, но одновременно не позволяет избегать таковых в «нетиповых» случаях. Последнее десятилетие также характеризовалось попытками внедрения в России формулярной системы, т.е. составлением списков приоритетных лекарственных средств для различных категорий пациентов. При этом были выделены различные типы формуляров: федеральный, региональный, лечебно-профилактического учреждения, отделения и другие. Кроме того, определены постоянно меняющиеся списки гарантированных лекарств для различных категорий так называемых «льготников». Неподкрепленные соответствующим финансированием, эти списки служат причиной постоянных конфликтов между пациентами и органами управления здравоохранения в регионах. Составление формуляров, списков федеральных и региональных гарантий в большой степени было делегировано клиническим фармакологам (особенно в регионах), что по мнению составителей настоящих рекомендаций, постепенно превращает

«фармакологию у постели больного» в принципиально новую специальность, которую можно назвать **«административной фармакологией»**.

Тем не менее, клиническая фармакология по-прежнему является дисциплиной, во многом определяющей современные подходы к рациональной фармакотерапии, и служит отправной точкой при разработке новых методов лечения.

2. Принципы рациональной фармакотерапии

Приступая к лечению конкретного пациента, врач вынужден решать множество задач, важнейшей из которых является выбор лекарственного средства (или комбинации лекарственных средств) для стартового и последующего лечения. Кратко эти задачи могут быть сформулированы следующим образом:

1. Необходимо выбрать группу лекарственных средств.
2. Определиться в выборе конкретного представителя группы.
3. Решить вопрос об использовании оригинального препарата или его копии (дженерика).
4. Если дженерика, то какого именно.
5. Назначить адекватный режим дозирования.

В свое время основные положения рациональной фармакотерапии были предложены D.R.Laurence и P.N.Bennett (1960). Многократно адаптированные к ментальности врачей различных стран, они в целом сводятся к ряду вопросов, которые врач должен задать себе, прежде чем назначить конкретное лекарственное средство конкретному пациенту.

2.1. Определение терапевтической мишени

2.1.1. Следует ли вмешиваться назначением лекарства в течение заболевания?

Это важный вопрос, требующий всесторонней оценки выявленной патологии и возможности из-

бавить от неё пациента с помощью диеты, режимных мероприятий, малого хирургического вмешательства, физиотерапевтического лечения и т.д. В качестве примера может служить I степень артериальной гипертензии, которая может быть устранена ограничением потребления хлорида натрия, отказом от курения и дозированными физическими нагрузками, диета также способна нормализовать отклонения в липидном спектре пациента, а единичные желудочковые экстрасистолы в большинстве случаев не требуют медикаментозной коррекции.

2.1.2. Каких изменений в организме необходимо добиться?

Клинико-фармакологический подход к лечению подразумевает максимально точное определение терапевтической мишени для выбранного лекарственного средства. Большинство патологических процессов имеет несколько составляющих, однако цель для лекарства должна быть максимально конкретизирована.

На практике, к сожалению, такой подход далеко не всегда осуществим. Например, в идеале было бы желательно при выборе антигипертензивного препарата воздействовать на конкретный механизм повышения АД, учитывая механизм действия конкретной группы антигипертензивных препаратов (таких групп на сегодняшний день существует по крайней мере пять). Тем не менее с позиций доказательной медицины до сих пор ни одна из этих групп не доказала своих преимуществ перед другой, до сих пор не удалось точно определить, в каких случаях какой из этих групп препаратов

следует отдавать предпочтение. Поэтому все современные клинические рекомендации по лечению артериальной гипертонии (как Европейские, так и рекомендации ВНОК) главным принципом терапии считают достижение целевых цифр АД, а выбор группы препаратов при этом рекомендуется делать, исходя из так называемых дополнительных показаний к назначению той или иной группы препаратов, учитывая при этом и противопоказания к их назначению у конкретного больного.

2.2. Контроль фармакодинамического эффекта

2.2.1. Возможно ли добиться поставленной цели избранным лекарственным средством?

Вопрос подразумевает учет как фармакологического действия препарата, так и наиболее значимых механизмов формирования патологического процесса. Однако в тех случаях, когда цель лечения является долгосрочной (например, конечной целью лечения артериальной гипертонии согласно современным клиническим рекомендациям является снижение вероятности ее осложнений и смертности), то достижения такой цели врач, как правило, оценить неспособен. Тем более он неспособен сделать какие-то обобщения в отношении эффективности влияния тех или иных групп препаратов на конечные точки заболевания. Поэтому ориентироваться на клинический опыт врача в выборе стратегии лечения – вещь достаточно спорная. Клинический опыт может подсказать врачу, как больной будет реагировать на конкретный препарат в первую очередь в отношении его переносимости, выбрать эффективную дозу и т.п. (см. раздел 2.2.2.). При выборе же стратегии лечения врач должен в первую очередь руководствоваться данными доказательной медицины, которые, как уже отмечалось, реализуются в клинических рекомендациях.

2.2.2. Как определить, что цель достигнута?

Постановка вопроса не подразумевает оценки эффективности препарата по стратегически значимым изменениям в течение заболевания. Важно оценить ответ организма на воздействие лекарства, поскольку неудача лечения может в равной степени зависеть как от неправильно выбранного препарата, так и от ошибки в его дозировании. Следует как можно раньше оценить простейшие проявления действия лекарственного средства (изменение таких показателей как ЧСС, АД, температуры тела, появление активного диуреза, обезболивающего эффекта и прочих легко определяемых параметров), и только после этого принимать решение об увеличении дозы, добавлении второго препарата или отмены выбранного препарата как неэффективного. В некоторых случаях для такой оценки достаточно нескольких часов (нитраты, бета-блокаторы, антагонисты кальция), в других требуются дни или недели (индапа-

мид, статины). Действие некоторых же препаратов (например, антиагрегантов) доступными методами оценить часто вообще невозможно, необходимость их применения опять же определяется исключительно данными доказательной медицины, задачей врача является лишь контроль за переносимостью этих препаратов.

Подсказкой врачу являются так называемые суррогатные конечные точки, которые в ряде случаев точно зафиксированы в клинических рекомендациях. Классические примеры таких точек – целевые уровни АД, липидов плазмы, глюкозы крови.

2.2.3. Обеспечивает ли препарат и путь его введения накопление лекарства в нужном месте в необходимой концентрации и на достаточный срок?

Учет фармацевтических и фармакокинетических свойств избранного лекарственного средства, т.е. его растворимости в воде и липидах, тропности, возможности трансформироваться в активную форму, способности проникать через гематогистологические барьеры, и тем самым достигать терапевтической мишени в необходимой концентрации может быть полезным для практического врача. В частности водорастворимые ингибиторы АПФ быстро и активно нейтрализуют активность циркулирующей РААС, что делает их препаратами выбора при гипертонических кризах, в то время как замедление процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы и кардиоваскулярного континуума в целом более присуще липотропным препаратам. Проникновение через гематоэнцефалический барьер и, стало быть, возможность влиять на процессы торможения психоэмоционального статуса более характерно для липотропных БАБ, что следует учитывать при выборе препарата этой группы в лечении пациента с депрессией.

Следует предостеречь практического врача, однако, от поспешного и бездумного перенесения данных фармакокинетики в реальную клиническую практику. Полученные на здоровых добровольцах, а иногда и в эксперименте на животных, эти данные далеко не всегда можно использовать в клинике. Так, например, степень селективности некоторых БАБ оказалась совершенно различной по данным экспериментов на животных и по данным исследований, проведенных у больных с сердечно-сосудистой патологией.

2.2.4. Когда следует прекратить лечение?

Долгое время неизменным правилом была активная терапия пациента с острым заболеванием до полного выздоровления, с хроническим – до достижения стойкой ремиссии. Сегодня часть патологических процессов (артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз, нарушения свертываемости крови, некоторые виды нарушений ритма) требуют неопределенно долгого, часто пожизненного медикаментозного контроля. В большинстве случаев решение об отмене фармакотерапии или её приостановке принимается ин-

дивидуально в конкретной клинической ситуации. Естественно, речь не идет о заместительной терапии, прерывание которой недопустимо.

2.2.5. Какие нежелательные лекарственные реакции (побочные эффекты) могут возникнуть в ходе лечения избранным препаратом?

«Если препарат лишен побочных эффектов, следует задуматься, есть ли у него какие-либо эффекты вообще». Это аксиома, высказанная в свое время Б.Е. Вотчалом, особенно актуальна в наше время на фоне безудержной рекламы медицинских препаратов и биологически активных добавок, декларирующей не только их небывалую эффективность, но и практически абсолютную безопасность. Вместе с тем, любое назначенное лекарственное средство, таит опасность негативных последствий для организма в виде нежелательных явлений, которые можно классифицировать следующим образом:

- **Фармакодинамические (обусловлены фармакологическими свойствами ЛС)**, такие как ортостатические реакции при назначении антигипертензивных средств, сухой кашель при приеме ингибиторов АПФ, проаритмическое действие антиаритмических препаратов, нарушение проводимости под влиянием бета-адреноблокаторов, тахикардия и отеки голеней при применении ди-гидропиридиновых антагонистов кальция).
- **Токсические (обычно дозозависимые)** связаны с избирательной токсичностью лекарственных средств в отношении жизненно важных органов. Информация о токсичности (гепато-, нефро-, гемато-, нейро-, кардиотоксичности и т.д.) устанавливается в ходе доклинических и клинических испытаний и вносится в аннотацию на соответствующий препарат. Ее следует учитывать при назначении лекарства пациентам с исходным поражением соответствующих органов и систем.
- **Аллергические (псевдоаллергические)** как правило непредсказуемы, хотя известны наиболее алергогенные группы лекарственных средств (беталактамы-антибиотики) и препараты, развитие аллергии на которые нетипично (бета-адреноблокаторы). Учет исходного аллергологического анамнеза пациента позволяет минимизировать риск таких реакций.
- **Идиосинкразия (генетически предопределенная аномальная реакция на лекарственное средство)** достаточно редкое явление с часто неясным механизмом развития. Большого значения в практике кардиолога не имеет.
- **Тератогенные и эмбриотоксические.** Изучаются в эксперименте на животных и крайне редко в клинических исследованиях. Информация о них чаще получается при ретроспективном анализе или в виде отдельных сообщений. Лечение беременных представлено в соответствующем разделе настоящих рекомендаций.

- **Синдром отмены (рикошета)** – ухудшение течения болезни после внезапной отмены лекарственного средства
- **Лекарственная зависимость** – тяжелое психосоматическое состояние, требующее возобновления приема лекарственного средства. Характерно для психотропных и наркосодержащих препаратов. К лекарственной зависимости не относится необходимость постоянного приема средств заместительной терапии. Следует отметить, что одни и те же фармакологические эффекты могут как соответствовать задаче лечения, так и выступать в качестве нежелательных. Например, гипотензия при внутривенной инфузии нитроглицерина при купировании отека легких на фоне гипертонического криза позволяет одновременно управляемо снижать артериальное давление. Тот же эффект у пациента с отеком легких и явлениями кардиогенного шока не позволяет использовать нитроглицерин. Классический побочный эффект бета-блокаторов – удлинение интервала PQ используется в терапии синдрома LGL, экскреция калия петлевыми салуретиками – для коррекции гиперкалиемии, а венозная вазодилатация при применении изосорбид динитрата наряду с ограничением преднагрузки на миокард выступает в качестве причины головной боли. Вышеуказанное мотивирует последний вопрос.

2.2.6. Не превышает ли риск развития нежелательных явлений риска от назначения пациенту избранного лекарственного средства?

Соотношение «риск- польза» во многом определяет правомерность выбора лекарственного средства. Так пациенту, перенесшему острый инфаркт миокарда и страдающему хронической обструктивной болезнью легких, необходимо как минимум предпринять попытку назначения селективного БАБ, который не следует назначать пациенту с ХОБЛ по показанию «артериальная гипертензия». Терапия ингибиторами АПФ обязательна для пациентов с хронической сердечной недостаточностью даже на фоне умеренной гипотонии, но является всего лишь дополнительным средством в лечении хронической ИБС. Несмотря на абсолютную пользу антиагрегантов во вторичной профилактике ИБС, от их приема вынуждены воздерживаться пациенты с потенциально высоким риском кровотечения.

Таким образом, первичный выбор препарата мотивируется рядом обстоятельств. Они могут быть сведены в некие алгоритмы выбора лекарственного средства, один из которых представлен в настоящих рекомендациях. В фундаментальных руководствах по клинической фармакологии эти алгоритмы детализированы в еще большей степени, представлены в виде своеобразных развернутых шагов и, тем не менее, не способны предусмотреть всех реально встречающихся ситуаций. Поэтому клиническое мышление врача, его опыт должны накладываться на все существующие рекомендации и превалировать в принятии решения. Лечение конкретного пациента это всегда очередной «клинический эксперимент», часто не укладывающийся в рамки самых подробных рекомендаций.

2.3. Резистентность к лекарственным препаратам, развитие привыкания, синдром отмены

2.3.1. Привыкание к препаратам

Под привыканием, или толерантностью, в фармакологии понимают потерю или ослабление эффекта препарата во время его регулярного применения. Привыкание – достаточно распространенное явление. Хорошо известно, что привыкание развивается к некоторым анальгетикам, барбитуратам, слабительным, алкоголю.

Привыкание всегда следует отличать от ухудшения эффекта препарата, связанного с изменением течения самого заболевания. Из используемых в настоящее время препаратов в кардиологии привыкание наиболее типично для нитратов. Если эти препараты назначать постоянно, пытаясь добиться их действия в течение всех 24-х часов, то их эффект начинает постепенно ослабевать. Степень развития толерантности к нитратам подвержена значительной индивидуальной вариабельности. Показано, что при регулярном приеме обычных таблеток изосорбида динитрата (нитросорбида) по 10-30 мг 4 раза в день в течение 6 недель при стабильной стенокардии напряжения у части больных (примерно у 20%) к концу этого срока эффект может полностью исчезать (развитие полной толерантности к препарату), у части больных эффект ослабевает, но остается клинически значимым, у части больных (примерно у 40%) признаков ослабления эффекта препарата не отмечается.

Различий в развитии привыкания к разным препаратам из группы нитратов – нитроглицерину, изосорбида динитрату, изосорбид-5-мононитрату нет. Лишь к молсидомину (нитратоподобному препарату) привыкание развивается в меньшей степени, поскольку для реализации действия этого препарата не требуется наличия SH-групп (именно их дефицит, возникающий при регулярном лечении нитратами, является одним из ведущих, но не единственным механизмом развития толерантности).

Развитие привыкания к нитратам в значительной степени зависит от того, как назначаются эти препараты. Известно, что если в течение суток создаются периоды, свободные от действия нитрата (так называемые «nitrate-free periods»), то риск развития привыкания значительно меньше, чем в тех случаях, когда нитрат присутствует в крови постоянно. Поэтому одним из основных способов уменьшения риска развития привыкания к нитратам является их назначение прерывистым способом, создавая в течение суток период, свободный от действия нитрата. Продолжительность такого периода должна быть не менее 6-8 ч. Поэтому лекарственные формы умеренно пролонгированного действия назначают 2-3 раза в день в утреннее и дневное время, и не назначают их вечером и на ночь, а лекарственные формы значительно пролонгированного действия – только утром.

Прерывистый способ назначения нитратов имеет ряд существенных недостатков. Во-первых, он не обеспечивает профилактики приступов стенокардии в течение 24 часов и, следовательно,

неприменим у больных с частыми приступами стенокардии. Во-вторых, при его использовании вполне реально появление синдрома отмены нитратов, возникающего в ответ на резкий спад концентрации препарата в крови. Последнее наиболее вероятно при снятии с кожи трансдермальных лекарственных форм нитроглицерина. Лекарственные формы нитратов, не дающие резкого спада концентрации в крови, соответственно, менее вероятно вызывают синдром отмены.

Для того, чтобы максимально реализовать терапевтические свойства нитратов и снизить риск нежелательных и побочных эффектов, их назначают дифференцированно, с учетом тяжести ИБС и особенностей ее течения. Основной принцип дифференцированного назначения нитратов – создание условий для нахождения препарата в крови лишь тогда, когда есть риск возникновения ишемии миокарда. Поэтому при нетяжелой стенокардии (1-2 функционального класса) нитраты целесообразно использовать лишь в виде лекарственных форм короткого действия (в первую очередь аэрозолей), рекомендуя принимать их перед предполагаемой физической нагрузкой. При более тяжелом течении стенокардии (3-й функциональный класс) нитраты назначают таким образом, чтобы обеспечить их терапевтическое действие в дневное время, для этой цели лучше всего использовать лекарственные формы значительно пролонгированного действия.

2.3.2. Резистентность к лекарственным препаратам

Под резистентностью или рефрактерностью к лекарству понимают изначальную невосприимчивость к нему, этим она отличается от привыкания, когда невосприимчивость к препарату развивается в течение определенного периода времени. Резистентность часто встречается при использовании антибиотиков. Точных данных о частоте резистентности к кардиологическим препаратам нет, однако практически в любом исследовании выявляются подгруппы больных, плохо реагирующие или вообще не реагирующие на прием конкретного препарата. Так, например, при сравнении антиангинального действия нифедипина (40-80 мг в сутки), дилтиазема (180-360 мг в сутки) и метопролола (100-200 мг в сутки) была отмечена неэффективность этих препаратов соответственно у 8%, 21% и 37% больных. Сообщается о том, что есть подгруппы больных, плохо реагирующие на прием статинов. Имеются данные о нечувствительности больных к ингибиторам АПФ вследствие альтернативных путей превращения ангиотензина I в ангиотензин II и ускользания эффекта этих препаратов из-за активации таких путей по принципу обратной связи.

Очевидно, что наличие резистентности можно констатировать лишь в том случае, если была сделана попытка увеличить дозу препарата до максимально возможной.

2.3.3. Парадоксальное действие лекарственных препаратов

В относительно редких случаях лекарственный препарат может оказывать действие, прямо противоположное желаемому. Хорошо известно,

например, проаритмическое действие антиаритмических препаратов, выражающееся в учащении аритмий или даже появлении опасных для жизни нарушений ритма при назначении терапии. Такое действие антиаритмических препаратов может вызвать самые тяжелые последствия, включая смерть.

Еще одним вариантом такого действия является проишемическое действие лекарственных препаратов. Определение проишемического действия было дано в 1991 г. Waters, который определил его применительно к нифедипину как «способность препарата временами ухудшать ишемию не-предсказуемым и опасным образом». Считалось, что такое действие нифедипина типично только для его лекарственных форм короткого действия, однако в редких случаях проишемическое действие описано и для дигидропиридиновых антагонистов кальция второго поколения – амлодипина и фелодипина.

2.3.4. Синдром отмены

Синдром отмены (СО) лекарственных препаратов – явление, которое нередко наблюдается в клинической практике. Возникает СО в ответ на резкое прекращение приема препарата и проявляется возникновением более выраженных и даже качественно новых признаков заболевания по сравнению с исходным состоянием до назначения лечения. Из антиангинальных препаратов СО дают бета-адреноблокаторы, однако для разных бета-блокаторов он выражен в разной степени. Считается, что длительно действующие ББ в меньшей степени вызывают синдром отмены, чем неселективные и короткодействующие, однако специальных исследований, посвященных этой проблеме, не проводилось.

О существовании СО нитратов известно с тех пор, как нитросоединения стали использоваться для производства взрывчатых веществ. Клиническая значимость этого синдрома для больных ИБС, принимающих терапевтические дозы нитратов, многими авторами до сих пор ставится под сомнение. В практике лечения больных ИБС СО может встретиться при прекращении приема лекарственных препаратов вследствие их малой эффективности или развития побочных явлений, при назначении различных схем прерывистой терапии (например, прерывистой терапии нитратами), которые используются для предупреждения развития толерантности. Из всех антагонистов кальция СО описан лишь для нифедипина.

Клиническая значимость синдрома отмены, по-видимому, находится в прямой зависимости от тяжести состояния больного. Если у больных со стабильным течением заболевания синдром отмены препарата может проявиться лишь снижением переносимости физической нагрузки, то у больных с нестабильным течением заболевания, нарушенной гемодинамикой, последствия синдрома отмены нифедипина могут быть более существенны. Есть все основания полагать, что отрицательные результаты применения нифедипина у больных нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда в значительной степени объясняются возникновением синдрома отмены

при применении его короткодействующих лекарственных форм (именно такие лекарственные формы использовались в исследованиях «HINT», «SPRINT-1», «SPRINT-2»).

2.4. Фармакотерапия отдельных групп пациентов (старшие возрастные группы, беременные)

2.4.1. Особенности фармакотерапии в старших возрастных группах

Существует ряд особенностей фармакокинетики и фармакодинамики у лиц старших возрастных групп. Принято считать, что у лиц старше 60 лет снижена секреторная, моторная и всасывательная функция ЖКТ, что уменьшает биодоступность энтерально применяемых препаратов. Этот тезис может быть оспорен по двум позициям. Во-первых, почему за точку отсчета взят возраст 60 лет? Любой врач приведет многочисленные примеры как сохранности указанных функций в более почтенном возрасте, так и их увядания у более молодых пациентов. Во-вторых, если снижение всасывательной функции негативно сказывается на биодоступности, то почему она должна ухудшаться с замедлением моторики ЖКТ? Скорее наоборот – увеличение времени контакта с всасывающей поверхностью должно повлечь увеличение объема абсорбции. Особенности фармакодинамики у пожилых согласно руководствам по геронтологии и гериатрии характеризуют изменения плотности и чувствительности рецепторов и снижение активности основных ферментов, реагирующих с ЛС, что опять же может наблюдаться в любом возрасте при соответствующей патологии. Более значимым фактором при лечении пожилых выступают сопутствующая патология, влияющая на активность препарата и практически постоянная необходимость учитывать взаимодействие дополнительно принимаемых лекарств. Однако терапия пациентов старших возрастных групп должна строиться не на паспортном возрасте последних, а на четком понимании функционального состояния органов

и систем. К сожалению, в лечении этих больных наиболее часто отмечаются **полипрагмазия** (назначение большого количества препаратов для лечения заболевания) и **политерапия** (одновременное лечение всех сопутствующих болезней). Следует отметить, что полипрагмазия отнюдь не является прерогативой лечения пожилых. Если слепо следовать рекомендациям медикаментозной терапии любого заболевания, то количество рекомендуемых препаратов с высокой степенью доказательности и уровнем рекомендаций (см. ниже) всегда будет значительным. Искусство врачевания состоит как раз в том, чтобы из этого арсенала выбрать максимально показанные средства для терапии конкретного пациента.

2.4.2. Фармакотерапия беременных

Это один из наиболее сложных разделов клинической фармакологии и фармакотерапии, поскольку проведение полноценных масштабных контролируемых клинических испытаний со строгой рандомизацией не представляется возможным. При на-

значении лекарства беременной женщине врач обязан задать себе вопрос: «Что опасней для плода – нелеченное заболевание у матери или неблагоприятное воздействие лекарственного препарата?» При этом соотношение риска и пользы лекарственной терапии у беременных должно взвешиваться наиболее тщательно. Выше уже указывалось, что тератогенные и эмбриотоксические эффекты лекарственных средств исследуются, главным образом, в эксперименте. Немногочисленные клинические испытания, хотя и устанавливают относительную безопасность отдельных препаратов у беременных (метилдофа при артериальной гипертонии, спирамицин при внебольничной пневмонии), но не позволяют с полной уверенностью гарантировать 100% защиту плода. Длительное ретроспективное наблюдение за лечением беременных позволило разделить все лекарственные средства на группы потенциального риска для плода, что было представлено в соответствующей классификации Американского комитета по контролю за фармацевтической, пищевой и косметической продукцией, разрешенной к применению в США (FDA). Эти группы выглядят следующим образом:

- А – препараты с невыявленным тератогенным действием ни в клинике, ни в эксперименте. Полностью исключить риск тератогенности никакие исследования не позволяют.
- В – отсутствует тератогенность в эксперименте, однако клинических данных нет.
- С – препараты оказывают тератогенное действие в эксперименте, но адекватного клинического контроля нет.
- D – тератогенное действие препарата установлено, но необходимость его применения превышает потенциальный риск для плода. Назначают по жизненным показаниям. Женщина должна быть информирована о возможных последствиях для плода.
- X – тератогенность доказана в эксперименте и в клинике. Противопоказаны при беременности.

2.5. Влияние курения и алкоголя на эффективность и безопасность лекарственной терапии

Конечную реакцию организма на лекарственное средство или комбинацию лекарственных препаратов можно рассматривать как многофакторный процесс, возникающий в результате взаимодействия препарата и организма. По результатам целого ряда исследований было установлено, что курение и алкоголь в значительной степени могут изменять активность ЛС.

Курение – доказанный фактор риска многих заболеваний и их осложнений. Распространенность курения в Российской Федерации чрезвычайно велика: по данным эпидемиологической части программы ОСКАР-2006 среди взрослого населения России курит более 50% мужчин и около 9% женщин. Более половины пациентов с ИБС курят. Через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда к пагубной привычке курения возвращается до 80% больных. Не менее 25% пациентов

с артериальной гипертонией также не отказываются от курения. Поэтому в повседневной практике врачам нередко приходится сталкиваться с проблемой подбора эффективной и безопасной терапии курящему пациенту. Ситуация осложняется тем, что применение ряда препаратов может быть ограничено или противопоказано в связи с наличием у пациента различных сопутствующих заболеваний, спровоцированных курением: хронической обструктивной болезни легких, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, поражения периферических артерий и других. Помимо этого, было обнаружено, что курение является мощным фактором, влияющим на показатели эффективности и безопасности лечения многими лекарственными препаратами, в том числе и сердечно-сосудистыми средствами.

Основных направлений, по которым идет воздействие компонентов курения на эффекты лекарственных средств, два: 1) активация различных патогенетических звеньев, антагонистичных терапевтическому эффекту медикаментов; 2) влияние на фармакокинетику самих лекарственных препаратов.

Результаты ряда исследований продемонстрировали, что курение оказывает влияние на фармакокинетику за счет влияния на всасывание препаратов, их связь с белками плазмы, метаболизм и элиминацию. В связи с тем, что компоненты табачного дыма индуцируют печеночные ферменты системы цитохрома Р450, происходит ускорение метаболизма лекарственных средств, для которых характерен высокий печеночный клиренс. Кроме того, отмечена индукция почечного клиренса у курящих, что приводит к снижению концентрации лекарственных веществ в плазме крови. Выявлено, что в результате взаимодействия с никотином снижается концентрация в плазме крови и терапевтическая эффективность метопролола, пропранолола, нитратов, уменьшается антиаритмическая эффективность БАБ, диуретическое действие фуросемида, повышается скорость метаболизма гепарина и снижаются его антикоагулянтные эффекты.

Под влиянием различных составляющих табачного дыма меняется и фармакодинамика лекарственных препаратов. Это происходит за счет нарушения нормального течения физиологических процессов, влияния на состояние органов-мишеней. В результате возрастающей концентрации катехоламинов, стимуляции высвобождения вазопрессина, активации периферического и центрального отделов симпатической нервной системы у курящих повышается артериальное давление АД, увеличивается частота сердечных сокращений ЧСС. Кроме того, курение вызывает ослабление барорефлекса, способствует ригидности артерий, в результате чего снижается ответное противодействие в ответ на чрезмерную симпатическую активацию. Доказано и атерогенное влияние данной пагубной привычки: курение оказывает неблагоприятное воздействие на липидный спектр крови, индуцирует эндотелиальную дисфункцию, оказывает повреждающее действие на сосудистую стенку, активирует моноциты, провоцирует образование, рост и дестабилизацию атеросклеротической бляшки. Компоненты

табачного дыма также способствуют увеличению тромбообразования, усиливая агрегацию тромбоцитов.

По данным крупных многоцентровых исследований (HDFP, MRFIT, Australian National BP Study, IPPPSH, MRC, MAPHY) курение существенно снижает эффективность антигипертензивной терапии. Даже при достижении целевого уровня АД у курящих остается более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, чем у некурящих. Наиболее низкие показатели качества жизни отмечались у курящих больных при лечении тиазидными диуретиками. Курящим пациентам с АГ требовались более высокие дозы метопролола и тиазидного диуретика для коррекции ДАД. На фоне лечения этими препаратами у курящих больных зарегистрированы более высокие ЧСС, гематокрит, а также больше сердечных приступов при одинаковом с некурящими больными уровне ДАД.

Подтверждено, что терапия сердечно-сосудистыми препаратами не оказывает значимого воздействия на гемодинамические эффекты, вызываемые курением, и не снижает риск развития осложнений у курящих пациентов с ИБС. Прием БАБ у курящих пациентов не приводит к снижению числа сердечных приступов, несмотря на применение более высоких доз этих препаратов. Общая и внезапная сердечно-сосудистая смертность у курящих существенно превышает показатели смертности у некурящих больных ИБС. Кроме того, курение продолжает оставаться фактором риска повторного инфаркта миокарда даже на фоне приема БАБ пропранолола.

В рандомизированном двойном слепом исследовании, изучавшем эффективность и безопасность бисопролола и пропранолола у курящих и некурящих больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения, было выявлено, что у курящих больных ИБС отмечается снижение антиангинальной активности ББ, особенно пропранолола. Кроме того, у курящих больных было зарегистрировано на 30% больше побочных эффектов обоих БАБ.

Результаты исследования BIMS продемонстрировали лучший антигипертензивный эффект бисопролола по сравнению с атенололом у курящих пациентов с АГ.

Таким образом, при назначении лечения курящему пациенту с сердечно-сосудистой патологией лечащему врачу следует соблюдать рекомендации:

1. Создание мотивации на отказ от курения остается обязательным пунктом при лечении курящих больных.
2. При подборе антигипертензивной терапии курящему пациенту следует отказаться от неселективных БАБ, тиазидных диуретиков, сделав выбор в пользу ингибиторов АПФ, дигидропиридиновых антагонистов кальция пролонгированного действия, которые нивелируют вазоконстрикторные эффекты курения, БАБ с α -блокирующим эффектом карведилола.
3. При лечении курящих больных с хронически протекающей ИБС рекомендуется использовать высокоселективные пролонгированные бета-адреноблокаторы (бисопролол, бетаксолол, небиволол) в связи с их

большой антиангинальной эффективностью, лучшей переносимостью, меньшим числом побочных реакций, отсутствием отрицательного влияния на параметры бронхиальной проходимости.

4. У курильщиков с ИБС снижается антиангинальная активность препаратов группы БАБ, что приводит к необходимости приблизительно в 2 раза чаще назначать удвоенные дозы этих препаратов.
5. В клинической практике, особенно при лечении курящих больных, недостаточно ориентироваться только на снижение ЧСС под действием БАБ, (необходимо помнить о наличии расхождения между антиангинальным и отрицательным хронотропным эффектами у БАБ, особенно характерного для неселективного пропранолола).
6. При лечении курящих больных следует помнить о большей вероятности возникновения различных побочных эффектов и ухудшение течения некоторых сопутствующих заболеваний у таких больных, что требует более тщательного контроля при подборе терапии таким пациентам.

Следовательно, необходимо индивидуализировать подход к лечению кардиологических больных: подбор и назначение наиболее эффективной и безопасной терапии таким пациентам должны проводиться с учетом статуса курения.

Алкоголь – фактор, препятствующий реализации эффектов многих лекарственных препаратов. Кроме того, при взаимодействии алкоголя с некоторыми лекарственными препаратами возможно развитие угрожающих жизни патологических состояний.

Известно, что употребление алкогольсодержащих напитков приводит к серьезным нарушениям обмена веществ в организме, нарушению всасывания питательных веществ, смещению кислотно-щелочного равновесия в сторону закисления и т.д. Естественно, употребление алкоголя во многих случаях изменяет и/или извращает воздействие лекарственных препаратов на организм человека.

Существует несколько механизмов взаимодействия алкоголя и лекарственных средств при хроническом алкоголизме, запое и при однократном приеме алкоголя. Для хронического алкоголизма, запоев характерна энзимная индукция, что приводит к ослаблению эффектов целого ряда препаратов, в том числе не прямых антикоагулянтов. Однократный прием алкоголя также приводит

к нарушению метаболизма этих препаратов, что может служить причиной развития сильных кровотечений и кровоизлияний в органы и ткани организма. Кроме того, прием алкоголя может вызывать ослабление эффектов препаратов в результате нарушения всасывания, антагонизма по фармакологическому действию. В ряде случаев возможно синергическое взаимодействие алкоголя с лекарственными препаратами, что может быть причиной усиления фармакологического действия и приводить к токсическому эффекту в результате передозировки, а также синергическому взаимодействию по побочному действию, в результате которого выраженность побочных

эффектов усиливается, достигая проявлений токсичности препарата.

Механизм взаимодействия алкоголя при его однократном приеме с тиазидными диуретиками или с ацетилсалициловой кислотой – синергизм по побочному действию, в результате которого усиливаются побочные эффекты лекарственных средств, возможно развитие их токсического действия.

3. Безопасность лекарственной терапии

3.1. Что такое нежелательное явление

За последние 40 лет с фармацевтического рынка по причинам, связанным с недостаточной безопасностью, было изъято более 130 ЛС. Треть этих изъятий происходила в течение 2 лет, а половина – в течение 5 лет после регистрации препарата. Несмотря на глобальное внедрение систем наблюдения за фармакологической безопасностью (ФБ), неблагоприятные побочные реакции (НПР) все еще остаются одной из значимых причин смертности во всем мире. В 1994 г. НПР послужили причиной более 100 тыс. летальных исходов в США, став четвертой по значимости причиной смертности.

В СССР Отдел учета, систематизации и экспресс-информации о побочном действии лекарственных средств был создан в 1969 г. В апреле 1973 г. указанный отдел был преобразован во Всесоюзный организационно-методический центр по изучению побочных действий лекарств (ВЦПДЛ). За годы его существования была проделана достаточно большая работа – создана специальная форма карты-извещения о НПР; на основании получаемой информации о выявленных НПР разрабатывались меры их коррекции и профилактики. Однако в связи с ликвидацией в 1991 г. Минздрава СССР работа по выявлению и регистрации НПР в нашей стране была приостановлена. В 1997 году была вновь создана система фармаконадзора, принципиальным отличием которой является организация, наряду с Федеральным центром, региональных центров по контролю безопасности ЛС. В настоящее время на территории России функционирует 30 таких центров. В результате ряда реорганизаций Федеральный центр по изучению побочных действий ЛС на сегодняшний день функционирует на базе Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Недавно ВОЗ расширила определение наблюдения за ФБ до следующего: «Фармаконадзор – это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, связанных с препаратом».

С целью предоставления информации о побочных эффектах препаратов по унифицированному образцу была разработана индивидуальная форма-извещение о НПР и инструкция по ее заполнению, в которой объясняется, какая информация должна быть предоставлена в Научный центр при выявлении НПР (см. приложения 7, 8).

Наиболее распространенным и удобным методом постмаркетинговой регистрации НПР является

Прием алкоголя на фоне лечения такими антигипертензивными препаратами, как БАБ, антагонисты кальция, метилдофа, клофелин провоцирует резкое снижение АД. Даже однократный прием крепких алкогольных напитков на фоне лечения препаратами с вазодилатационным эффектом (антагонистами кальция, альфа-адреноблокаторами) может привести к выраженной гипотонии и другим серьезным побочным эффектам.

система спонтанных сообщений. Основным принципом данного метода является добровольное или законодательно оговоренное информирование врачами и фармацевтами соответствующих регуляторных органов о выявляемых НПР.

Согласно требованиям служб фармаконадзора следует сообщать о:

- всех нежелательных эффектах «новых» препаратов (в большинстве стран ЛС считаются новыми в течение 5 лет после их регистрации);
- всех новых, не указанных в аннотациях, нежелательных эффектах и неожиданных эффектах «старых» препаратов;
- серьезных НПР любых препаратов.

Основным преимуществом системы спонтанных сообщений является возможность зарегистрировать очень редкие или неожиданные НПР, так как ЛС в течение длительного времени применяется в очень большой популяции. Например, поражение клапанов сердца при приеме фенфлурамина было зарегистрировано через 24 года после появления данного ЛС на рынке, в основном из-за учащения его применения в качестве средства, вызывающего анорексию. Система спонтанных сообщений позволила выявить такие важные НПР, как увеит при приеме метипранолола, нарушение полей зрения при применении вигабатрина и удлинение интервала QT при приеме цизаприда.

Основным недостатком спонтанной системы сообщений является, как это ни парадоксально, ее опора на работников сферы здравоохранения, поскольку они сообщают далеко не обо всех НПР. Даже в странах с хорошо отлаженной системой фармаконадзора (Австралия, Новая Зеландия, Великобритания, Швеция, Канада) сообщается не более чем о 10 % НПР от числа выявляемых. Причинами этого являются недостаток времени, плохое знание системы и трудности в установлении причинной связи между реакцией и приемом ЛС.

Нежелательные явления (эффекты) – любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента, получающего фармацевтический продукт независимо от причинной связи с этим лечением. Таким образом, нежелательное явление – это:

1. непреднамеренное появление неблагоприятного объективного или субъективного симптома;
2. появление аномальных значений лабораторных анализов (как разновидность объективных симптомов);
3. появление сопутствующего заболевания или утяжеление его течения.

Виды нежелательных явлений

1. Серьезные нежелательные явления
2. Нежелательные лекарственные реакции
3. Неожиданные нежелательные лекарственные реакции

К **серьезным нежелательным явлениям** относятся:

- смерть;
- состояние, угрожающее жизни;
- состояние, требующее госпитализации или продолжения текущей госпитализации;
- состояние, приводящее к стойкой или значительной утрате трудоспособности (дееспособности);
- невынашивание плода, досрочное прерывание беременности в т.ч. по медицинским показаниям, которые возникли в ходе проведения терапии, появление дефекта развития;
- другое значимое, с медицинской точки зрения, событие.

Смерть пациента по любой причине, безусловно, относится к серьезному нежелательному явлению. Клиническая смерть, закончившаяся успешной реанимацией, относится к состояниям, угрожающим жизни. Вообще, к состояниям, угрожающим жизни, относятся ситуации, когда действительно имела место непосредственная угроза жизни пациента, которая была устранена соответствующим вмешательством. К таким состояниям можно отнести, например, сильное кровотечение с потерей сознания, которое, не будучи остановленным, привело бы к смерти больного. В то же время события, которые могли бы при их неблагоприятном развитии привести к угрозе жизни пациента, но не стали развиваться таким образом, не относятся к угрожающим жизни состояниям (например, гипертонический криз). Значительной утратой трудоспособности может считаться неспособность выполнять свои профессиональные обязанности, что подтверждается выдачей больничных листов. Термин значительной утратой дееспособности применяется для неработающих лиц и подразумевает невозможность выполнять привычные работы по ведению хозяйства или ухаживать за собой. Под дефектом развития понимают ситуацию, когда во время приема лекарственного препарата у пациентки наступит беременность и после разрешения беременности пострадает новорожденный. Под определением серьезного нежелательного явления может попасть любое значимое, с точки зрения врача, медицинское событие. Если врач считает, что развившееся у пациента событие заслуживает особого внимания, хотя и не попадает под перечисленные выше критерии, он все равно может расценить его как серьезное.

Нежелательная лекарственная реакция – это все неблагоприятные реакции и непреднамеренные реакции организма на препарат, принятый или введенный в любой дозе. Другими словами, о нежелательной лекарственной реакции как о частном случае нежелательного явления следует говорить, когда с большой долей вероятности это нежелательное явление вызвано приемом препарата.

Неожиданные нежелательные реакции – это нежелательные лекарственные реакции, явление или наблюдающаяся тяжесть которых не описаны ранее в доступных материалах о пре-

парате. Например, если в числе нежелательных лекарственных реакций препарата указано развитие или обострение язвенной болезни желудка, а у больного развилось желудочное кровотечение, то такое событие будет рассматриваться как неожиданная нежелательная лекарственная реакция.

Помимо клинических проявлений НПР учету подлежат и нарушения в лабораторных показателях, осложнения, связанные с качеством препарата, а также отсутствие терапевтического эффекта, случаи развития резистентности, последствия применения фальсифицированных лекарственных средств. В большинстве случаев отклонения в лабораторных показателях относят к нежелательным явлениям, если эти изменения являются клинически значимыми. Для каждого лабораторного показателя должен быть установлен предел степени отклонения (например, в 2 раза, на 30% и т.п.).

3.2. Побочные действия и противопоказания к назначению лекарственных препаратов

Существует несколько классификаций НПР. Наиболее часто используется разделение НПР на следующие категории:

Классификация побочных нежелательных реакций (Комитет экспертов ВОЗ)

Тип А – зависимость от дозы Тип

В – не зависимость от дозы

Тип С – эффекты при длительном применении (синдром отмены)

Тип D – отсроченные эффекты

Неблагоприятные побочные реакции типа А (зависимые от дозы)

Около 80% всех НПР относятся к типу А и являются наиболее часто назначаемых препаратов. Для них характерны:

- ☐ фармакологическое действие препарата;
- ☐ зависимость от дозы;
- ☐ предсказуемость;
- ☐ довольно частое развитие;
- ☐ выявление большей части НПР до широкого применения в практике;
- ☐ относительно низкая летальность при их развитии;
- ☐ реакции гиперчувствительности.

Примером могут служить: кардиотоксическое действие дигоксина, тиреотоксическое – амиодарона, нефротоксическое – фуросемида; НПВС индуцированные поражения ЖКТ; гипотония и ортостатические реакции на прием ряда антигипертензивных средств и т.д.

Действия врача: уменьшить дозу или отменить препарат и оценить влияние сопутствующей терапии.

Неблагоприятные побочные реакции типа В (не зависимость от дозы):

- ☐ не зависят от дозы;
- ☐ непредсказуемы;
- ☐ возникают редко;
- ☐ часто выявляются на стадии широкого применения;
- ☐ обычно серьезные;

□ относительно высокая летальность при их развитии.

Примеры: иммунологические реакции (анафилактическая), идиопатические реакции

Действия врача: отмена препарата и запрет на использование в будущем

Неблагоприятные побочные реакции типа С (при длительном применении)

□ Возникают при длительном использовании лекарственного препарата

□ Часто проявляются развитием толерантности, лекарственной зависимости и т.д.

Примеры:

- «эффект отмены» - гипертензия после отмены празозина, клофелина, тахикардия после отмены БАБ;

- развитие толерантности к нитратам;

- синдром Кушинга на СПВС;

- пульмонофиброз, вызванный приемом бромкриптина, фенитонина, метотрексата;

- «обратная связь» при применении гормонов щитовидной железы, кортикостероидов;

- «ломка» при назначении опиатов.

Действия врача: снизить дозу препарата или сделать перерыв/отменить

Неблагоприятные побочные реакции типа D (отсроченные реакции):

□ нечасто встречаемые;

□ обычно дозозависимые;

□ возникают обычно через некоторое время после начала приема препарата.

Примеры:

- канцерогенность;

- нарушение репродуктивной функции;

- тератогенность;

- родовая патология/родовой дефект, развившийся по окончании приема пациентом исследуемого препарата до наступления беременности, либо в случае приема исследуемого препарата на фоне беременности.

Действия врача: в зависимости от ситуации.

Причинно-следственная связь между НПР и лекарственным препаратом классифицируется как:

□ достоверная;

□ вероятная;

□ возможная;

□ невозможная;

□ условная/неклассифицированная;

□ не поддающаяся оценке и классификации.

Критериями установления достоверной причинно-следственной связи служат:

□ клинический случай (включая изменения лабораторных тестов), который возник в достоверной временной связи с назначением лекарства и который не может быть объяснен сопутствующими заболеваниями или действием других ЛС и химических веществ;

□ наличие клинически достоверного ответа на отмену и возобновление события при попытке назначить препарат повторно;

□ случай должен быть определен фармакологически или феноменологически.

Причинно-следственная связь не подлежит оценке и классификации при наличии следующих критериев:

□ сообщение о неблагоприятной реакции не может быть оценено из-за недостаточности инфор-

мации или противоречивости данных; не может быть дополнено или верифицировано;

□ случай неблагоприятного эффекта может быть обусловлен уже известным фармакологическим или аллергическим действием одного из подозреваемых ЛС или химических соединений.

Существует несколько способов определения связи неблагоприятного события с приемом ЛС:

1. Сравнить частоту события у лиц, не принимающих и принимающих ЛС;

2. Оценить реакцию организма на отмену и повторное назначение этого ЛС. Если нежелательное явление исчезло после отмены и вновь появилось после повторного назначения ЛС, скорее всего, речь идет о нежелательной лекарственной реакции.

Всегда следует стремиться установить причинную связь между нежелательным явлением и ЛС.

Для определения степени достоверности причинно-следственной связи между возникшей реакцией и принимаемым пациентом лекарством в клинической практике за рубежом, а последнее время и в России, используют шкалу Наранжо. Она рассчитана на выявление следующих степеней достоверности причинно-следственной связи: определенная, вероятная, возможная и сомнительная.

Для балльной оценки степени достоверности по шкале Наранжо ответы на 10 предлагаемых вопросов ранжируются в соответствии с таблицей 1.

При общей сумме баллов:

□ 9–11 – причинно-следственная связь определенная;

□ 5–8 – причинно-следственная связь вероятная;

□ 1–4 – причинно-следственная связь возможная;

□ 0 – причинно-следственная связь сомнительная.

Помимо отдельных нежелательных явлений могут возникать ситуации, требующие быстрого сообщения официальным инстанциям. Это появление информации, которая может существенно повлиять на общий баланс риск/польза для конкретного ЛС, или сведений, на основании которых требуется внести поправки в способы применения препарата. К таким ситуациям относятся:

-клинически достоверное увеличение частоты развития уже известных серьезных нежелательных лекарственных реакций;

-отсутствие заявленной эффективности препарата для лечения угрожающих жизни заболеваний, что существенно повышает риск пациента;

-новые сведения из продолжающихся исследований (например, новые данные по канцерогенности).

Мониторинг явлений

Необходимо учитывать абсолютно все неблагоприятные изменения в состоянии здоровья пациента, несмотря на то, что, на первый взгляд, они не имеют никакой связи с приемом ЛС. Поскольку сведения о некоторых редко встречающихся реакциях на препарат можно получить, только тщательно проанализировав массу сообщений о всех НПР у пациентов, принимавших то или иное ЛС.

Для любого препарата существует отношение «риск/польза», и его определение, по сути, является основной задачей при назначении препарата.

Таблица 1

Шкала Наранжо для оценки связи нежелательного явления с лекарственным препаратом

вопрос	да	нет	не знаю
Были ли ранее достоверные сообщения об этой реакции?	1	0	0
Возникла ли реакция после введения подозреваемого ЛС?	2	1	0
Улучшилось ли состояние больного после прекращения введения ЛС или введения специфического антидота?	1	0	0
Возобновилась ли побочная реакция после повторного введения ЛС?	2	-1	0
Есть ли еще причины (кроме лекарства), которые могли вызвать реакцию?	-1	0	0
Возобновилась ли побочная реакция после приема/введения плацебо?	-1	1	0
Было ли ЛС обнаружено в крови или др. жидкостях в концентрациях, известных как токсические?	1	0	0
Была ли реакция более тяжелой после увеличения дозы или менее тяжелой после её уменьшения?	1	1	0
Отмечал ли больной аналогичные реакции на то же или подобное ЛС при любых прежних приемах?	1	0	0
Была ли побочная реакция подтверждена объективно?	1	0	0

Риск определяется частотой возникновения нежелательных лекарственных реакций, присущих данному препарату, и их тяжестью. Чем тяжелее НПР, тем меньше частота ее возникновения, которую можно признать допустимой. Риск взвешивается по отношению к пользе от применения лекарства, которая, в свою очередь, оценивается на основании эффективности лечения и тяжести заболевания. В 1996 году в Великобритании была предложена следующая классификация риска возникновения НЛР:

- «ничтожный» - менее 1 на 1 млн.
- «минимальный» - риск от 1 на 1 млн. до 1 на 101 тыс.
- «очень низкий» - от 1 на 100 тыс. до 1 на 10 тыс.
- «низкий» - от 1 на 10 тыс. до 1 на 1 тыс.
- «умеренный» - от 1 на 1 тыс. до 1 на 100 человек
- «высокий» - более 1 на 100 человек

Учитывая специфику лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, обусловленную необходимостью длительного (иногда пожизненного) приема одновременно нескольких ЛС, следует учитывать все возможные варианты лекарственного взаимодействия, так и возможное развитие нежелательных явлений, характерных для длительного приема используемых лекарственных препаратов. Особенно большое значение проблема лекарственных взаимодействий имеет у пожилых больных, которые одновременно получают лечение по ряду хронических заболеваний.

Например, часто причиной снижения эффективности антигипертензивной терапии является одновременный прием больными НПВП в связи с болями в суставах, а причиной гипотонии прием α -блокаторов, таких как сермион и доксазозин, по назначению невролога или уролога. Наиболее частыми НПР у пожилых, связанными с лекар-

ственным взаимодействием являются психо-неврологические нарушения, гипотензия и острая почечная недостаточность.

Таким образом, при лечении кардиологических больных врач должен учитывать все имеющиеся у него сопутствующие заболевания и то лечение, которое пациент получает по назначению врачей других специальностей.

3.3 Основные принципы контроля безопасности лекарственной терапии

С целью профилактики развития побочных эффектов лекарств необходимо соблюдение следующих правил:

1. учитывать не только основное лечебное свойство ЛС, но и его возможные побочные эффекты, особенно если они обусловлены структурой вещества или механизмом действия;
2. назначать оптимальные дозы лекарств, соблюдать курсовые дозы и правила отмены некоторых ЛП;
3. при комбинированной фармакотерапии учитывать возможное взаимодействие ЛС между собой и с пищей. При установлении такового - предусматривать интервалы между приемом взаимно реагирующих субстратов;
4. не использовать одновременно лекарства со сходным механизмом действия и избегать полипрагмазии и политерапии, которые повышают риск нежелательных явлений;
5. избегать (по возможности) инъекционного метода введения, при котором побочное действие ЛС проявляется наиболее сильно;
6. соблюдать индивидуальный подход к назначению лекарственных препаратов с учетом возраста (особенно для детей и людей преклонного возраста), особенностей естественных (беременность,

кормление грудью) и патологических состояний пациентов и наличия сопутствующих заболеваний, сопровождающихся функциональным изменением важных органов и систем (печень, почки, ЖКТ, сердечно-сосудистая система и др.), что существенно влияет на биотрансформацию лекарств;

7. более широко применять метод «прикрытия» побочного действия лекарств другими препаратами, например, профилактика развития кандидоза путем использования антигрибковых препаратов и др.

8. в случаях известного негативного взаимодействия назначенного препарата с алкоголем,

кофе, цитрусовыми, а также с курением следует отказаться от последних;

9. лекарственные препараты, наиболее часто вызывающие побочные эффекты, необходимо назначать по строгим показаниям.

Для оптимальной фармакотерапии очень важное значение имеют медицинская культура и дисциплинированность пациентов при выполнении рекомендаций врача. Просветительная работа специалистов-медиков иногда играет решающую роль в повышении эффективности лекарственной терапии и приверженности пациентов лечению.

4. Оценка эффективности препарата с позиции доказательной медицины

4.1. Что такое доказательная медицина

4.1.1. Определение

Существует несколько определений понятия «доказательная медицина». Согласно одному из наиболее распространенных, доказательная медицина – добросовестное, открытое и разумное применение наилучших имеющихся доказательств для определения тактики ведения конкретных пациентов (Sackett DL et al. BMJ 1996;312:71-72).

Концепция доказательной медицины может быть реализована как на уровне профессиональных медицинских обществ и органов здравоохранения (в виде выпуска клинических рекомендаций и нормативных документов), так и на уровне индивидуального принятия решений практикующим врачом.

Введенный в последние годы термин «доказательная практика» или «клиническая практика, основанная на доказательствах» (evidence-based practice), – расширение концепции доказательной медицины, использование ее принципов всеми участниками систем здравоохранения и организаторами, и практическими врачами (Dawes M et al. BMC Med Educ 2005;5:1). Пять этапов клинической практики, основанной на доказательствах, сформулированы в так называемом Сицилийском заявлении (Dawes M et al. BMC Med Educ 2005;5:1):

1. Превращение неопределенности в четко сформулированные вопросы, ответ на которые возможен;
2. Систематический поиск наилучших доказательств;
3. Критическая оценка доказательств на предмет достоверности, клинической значимости и применимости;
4. Применение результатов на практике;
5. Оценка эффективности.

4.1.2. Предпосылки для появления доказательной медицины

Появление доказательной медицины обусловлено непрерывным и экспоненциальным ростом информации, касающейся диагностики и лечения различных заболеваний. Можно предположить,

что рост знаний должен привести к повышению эффективности лечения, однако на практике это-го не происходит.

При использовании современных источников информации, например, при поиске в базе данных PubMed, врач может получить огромный объем данных по интересующей его проблеме. Однако, чтобы принять решение о выборе терапии у конкретного больного, полученную информацию надо тщательно проанализировать, критически оценить, обобщить, сделать выводы.

Задача медицины, основанной на доказательствах, и заключается в сборе, анализе и интерпретации научной информации. Однако разные типы исследований обладают разной степенью доказательности.

4.2. Уровни доказательности или «иерархия» доказательств

Наибольшую ценность имеет систематизированный обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проведенных в достаточно однородных группах пациентов. Напротив, описания отдельных случаев имеет наименьшую значимость с точки зрения доказательной медицины, хотя и считались всегда основой клинической медицины.

Существуют разные системы ранжирования доказательств. Согласно классификации Оксфордского центра доказательной медицины (<http://www.cebm.net>), выделяют 5 уровней доказательств, в порядке убывания их значимости. Для исследований в области терапии, прогноза, диагностики, дифференциальной диагностики и экономического анализа существуют свои характеристики каждого уровня доказательности. Уровни доказательств для исследований эффективности лечения/профилактики приведены в таблице 2.

Выделяются также четыре градации доказательств в рекомендациях (таблица 3).

В клинических рекомендациях, выпускаемых профессиональными медицинскими обществами, могут применяться более простые градации доказательств. Например, в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов применяются следующие уровни доказательств:

Таблица 2

**Уровни доказательств для исследований в области терапии/профилактики
(Оксфордский центр доказательной медицины, 2001)
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>**

Уровень	Исследования в области терапии/профилактики
1a	Систематизированный обзор* РКИ
1b	Индивидуальные РКИ (с узкими границами доверительных интервалов)
1c	Все или ничего (All or None)
2a	Систематизированный обзор* когортных исследований
2b	Индивидуальные когортные исследования (включая РКИ низкого качества, например, <80% закончивших исследование)
2c	Исследования исходов; экологические исследования
3a	Систематизированный обзор* исследований случай-контроль
3b	Индивидуальные исследования случай-контроль
4	Серии случаев (или низкокачественные когортные исследования или исследования случай-контроль)
5	Мнения экспертов без критической оценки, или основанные на патогенетических исследованиях или «основные принципы»

Примечание: * систематизированный обзор без статистически значимой гетерогенности (различий между отдельными исследованиями)

Таблица 3

**Градации доказательств в рекомендациях
(Оксфордский центр доказательной медицины,
2001) <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>**

Градация	Описание
A	Соответствует исследованиям уровня 1
B	Соответствует исследованиям уровня 2 и 3 или экстраполяция исследований уровня 1
C	Исследования уровня 4 или экстраполяция исследований уровня 2 и 3
D	Доказательства уровня 5 или противоречивые результаты исследований любого уровня

- Уровень A: Данные получены в нескольких лет. На сегодняшний день клинические исследования проводятся по стандарту Good Clinical Practice
- Уровень B: Данные получены в одном РКИ (GCP надлежащая клиническая практика).
- Уровень C: Только соглашения экспертов; описания отдельных случаев или устоявшиеся стандарты.

Все исследования проводятся в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. Пациенты включаются в исследование только после подписания добровольного информированного согласия. Протокол исследования и взаимосвязанные документы рассматриваются независимым этическим комитетом.

В клинических исследованиях могут изучаться:

- Эффективность и безопасность вновь созданного препарата при определенной патологии;
- Эффективность и безопасность различных доз и лекарственных форм одного и того же препарата;

4.3. Основные правила проведения клинических испытаний

Клинические исследования (синоним – клинические испытания) – изучение эффективности и безопасности лекарственных препаратов на людях. Основные правила проведения клинических исследований формировались в течение многих

- Эффективность и безопасность уже зарегистрированного препарата по новым показаниям;
- Сравнение эффективности и безопасности уже зарегистрированных препаратов между собой.

В соответствии с принципами доказательной медицины, наибольшую ценность представляют рандомизированные, двойные-слепые, плацебо контролируемые исследования. По такому протоколу проводится большинство клинических исследований новых лекарственных средств.

Фазы клинических исследований

Клинические исследования новых лекарственных препаратов обычно подразделяются на 4 фазы. Каждая фаза представляет собой самостоятельное исследование. Как правило, процесс внедрения препарата в клиническую практику занимает многие годы. Если проведены успешные клинические исследования I, II и III фазы, препарат одобряется для клинического применения регуляторными органами. Исследования IV фазы являются пострегистрационными.

До начала клинических исследований проводятся многочисленные эксперименты *in vitro* и на животных.

Фаза I

Исследования I фазы проводятся на небольшой (от 20 до 80 человек) группе здоровых добровольцев. Цели исследования I фазы – оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики препарата. Проводятся только в условиях стационара, под постоянным наблюдением медицинского персонала. В исследованиях I фазы определяется максимальная доза препарата. При исследовании ряда препаратов (гипогликемических, противоопухолевых, некоторых психотропных и пр.) исследование первой фазы проводится не у здоровых добровольцев, а сразу в группах пациентов с соответствующей патологией.

Фаза II

После первоначального подтверждения безопасности препарата проводятся расширенные исследования по изучению эффективности и безопасности ЛС у ограниченного контингента, так называемых «здоровых больных».

В этот период проводится исследование фармакокинетики в условиях патологии и длительного приема препарата. Эти исследования проводятся с участием пациентов, не имеющих значимой сопутствующей патологии. Каждое из них включает десятки, реже сотни больных в зависимости от распространенности патологии. Обычно требуется до 10 таких исследований (фазы IIa и

IIb) для оценки различных режимов дозирования и периодов терапии. Часто на стадии фазы II выполняются фармакогенетические исследования.

Фаза III

Исследования III фазы представляют собой многоцентровые исследования в больших группах пациентов (300-3000 и более участников, в зависимости от заболевания). Цель исследований III фазы – оценить, насколько эффективна новая терапия по сравнению с существующим «золотым стандартом» или плацебо. Следует отметить, что в большинстве случаев строго плацебо контролируемые исследования у больных с сердечно-сосудистой патологией невозможны по этическим соображениям. Контрольная группа пациентов получает стандартное лечение по поводу изучаемой патологии. Продолжительность таких исследований, как правило, большая.

После завершения исследований III фазы препарат регистрируется для широкого клинического применения.

Фаза IV

Исследования IV фазы называются также постмаркетинговыми исследованиями. Основная цель – изучение безопасности терапии в больших группах пациентов. Побочные эффекты, выявленные в ходе исследований IV фазы, могут привести к изъятию препарата из продажи.

4.4. Контроль за проведением клинических исследований

Безопасность пациентов, участвующих в клинических исследованиях, обеспечивается несколькими инстанциями. Ответственность за контроль над проведением исследования разделена между спонсором, врачами-исследователями и независимым этическим комитетом.

Спонсор проводит мониторинг клинического исследования; в обязанности мониторов входит проверка соответствия критериям включения и исключения, тщательности соблюдения протокола исследования, сбор информации о побочных эффектах. Врач-исследователь обязан предоставлять пациенту полную информацию о рисках и выгодах участия в исследовании. Врач-исследователь должен быть уверен, что проводимое лечение не приносит вреда пациенту. Ответственность за выявление побочных эффектов терапии лежит на враче-исследователе. В обязанности этического комитета входит защита прав пациентов, принимающих участие в исследовании. К расширенным методам контроля корректности проводимых испытаний ЛС относятся аудит (независимый или спонсора) и инспекция (национальная, EMEA, FDA).

5. Клинические рекомендации

Согласно наиболее распространенному определению, клинические рекомендации (КР) – это систематически разработанные положения, созданные для того, чтобы помочь врачу в принятии решений относительно врачебной тактики в определенных клинических ситуациях. Они предлагают четкие установки по проведению диагностических и скринирующих тестов, по объему медицинской и хирургической помощи, длительности пребывания в стационаре и по другим аспектам клинической практики.

Цель рекомендаций – предоставить врачу информацию, позволяющую выбрать наиболее подходящую стратегию ведения пациента с учетом ее влияния как на исход заболевания, так и на возможный риск медицинских процедур и проводимого лечения. КР позволяют применить в повседневной клинической практике наиболее эффективные и безопасные медицинские технологии (в том числе и лекарственную терапию), отказаться от необоснованных вмешательств, заметно повысить качество оказания медицинской помощи. Целый ряд проведенных ранее исследований четко показал, что прогноз заболеваний значительно улучшается в том случае, если врачи используют КР (GRACE, Euro Heart Survey и т.д.). Фактически – это инструмент, позволяющий сократить существующий разрыв между рутинной работой клинициста и уровнем современной медицинской науки. К сожалению, как показали исследования Euro Heart Survey, наличие значительного расхождения между реальной клинической практикой и выполнением КР сохраняется.

5.1. Как создаются клинические рекомендации

В условиях быстрого роста объема медицинской информации, количества диагностических и лечебных вмешательств врач должен потратить довольно много времени или иметь специальные навыки для поиска, анализа и применения данной информации на практике. При разработке и создании КР эти сложные этапы уже выполнены их авторами. Качественные КР создаются по определенной методологии, которая гарантирует их современность, достоверность, обобщение и анализ лучшего мирового опыта и знаний, возможность применить их на практике, а также удобство в использовании. Этим они отличаются от традиционных источников информации (учебники, монографии, руководства).

Международные требования к клиническим рекомендациям разработаны в 2003 году специалистами из Великобритании, Канады, Германии, Греции, Франции, Финляндии и других стран. Среди них – инструмент оценки качества клинических рекомендаций AGREE (Appraisal of Guidelines Research & Evaluation), методология разработки клинических рекомендаций SING 50 и др. (www.agreecollaboration.org).

За рубежом медицинские рекомендации разрабатывают профессиональные медицинские общества и научно-исследовательские учрежде-

ния (например, в Канаде, США, Великобритании и т.д.). В России разработкой рекомендаций по кардиологии занимается Всероссийское Научное Общество кардиологов, как правило, совместно с ассоциациями специалистов и профессиональными медицинскими обществами.

КР должны отвечать следующим требованиям: представлять полную, объективную и хорошо сбалансированную информацию о преимуществах и ограничениях различных методов и вмешательств. Они должны быть логичными и заслуживающими доверие, и что крайне важно – лишены предвзятости. Опираясь на самую последнюю научную информацию, КР должны фокусировать внимание врача не на трактовке результатов исследований, а на их практическом использовании.

Одним из первых шагов создания КР является определение той области медицины, в которой они будут разрабатываться. Для этого создается рабочая группа специалистов и экспертов в данной области, которая на основе систематических обзоров и литературных источников проводит оценку и анализ имеющейся доказательной базы в отношении вопросов лечения или обследования пациентов. Принимаются во внимание только результаты методологически грамотно проведенных исследований (применительно к лечебным вмешательствам – результаты РКИ). На основании полученных данных создаются рекомендации в рамках руководств по клинической практике. Окончательным шагом в создании рекомендаций является обсуждение их содержания в рабочей группе, экспертиза, а также обязательное независимое рецензирование КР с целью подтверждения их обоснованности, доходчивости и применимости в клинической практике. Далее следуют этапы публикации, внедрения, получения обратной связи виде различных отзывов и дальнейшей работы по их улучшению. КР должны регулярно обновляться, обычно это происходит при появлении новых научных данных.

В последние десятилетия КР стали неотъемлемой частью клинической практики. Они служат методологической основой для создания других документов: протоколов ведения больных, стандартов оказания медицинской помощи, используются для контроля качества медицинской помощи, а также в рамках системы непрерывного медицинского образования.

5.2. Классы рекомендаций

Все рекомендации подлежат четкой классификации по уровню научных доказательств (таблица 4).

5.3. Достоинства и недостатки клинических рекомендаций

Главный аргумент за использование КР состоит в том, что применение достижений современной доказательной медицины в клинической практике способствует улучшению прогноза течения заболеваний, сокращает количество тяжелых и некурабельных клинических ситуаций. Главный недостаток КР – они не достаточно широко используются в практике российского здравоохра-

Таблица 4

Класс I	Польза и эффективность диагностического метода или лечебного вмешательства доказаны и/или общепризнаны
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности метода лечения
Класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного вмешательства
Класс IIb	Польза/эффективность менее убедительны
Класс III	Имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/не эффективно и в некоторых случаях может быть вредным

нения. Существуют известные общие трудности переноса результатов РКИ в практику, связанные с несоответствием жестких условий исследований с реальной практикой, как правило, в КР отсутствует анализ экономических аспектов рекомендованных вмешательств или способов лечения.

Потенциальная польза для пациентов – улучшение прогноза заболевания, снижение заболеваемости и смертности, улучшение качества жизни или ее отдельных аспектов. Выполнение КР позволяет оказывать пациентам идентичный объем медицинской помощи, вне зависимости от того, где и кем они лечатся. КР обращают внимание врачей на необходимость проведения профилактических мероприятий среди населения и групп пациентов высокого риска.

Потенциальная польза для врачей – улучшение качества клинических решений. КР, созданные на основе доказательной медицины помогают сделать выбор в пользу наиболее эффективных методов или способов лечения, обращают внимание врача на методы с недоказанной эффективностью, а также опасные или в целом бесполезные.

Потенциальная польза для системы здравоохранения КР – основание для повышения эффективности методов лечения (создание стандартов медицинской помощи и протоколов ведения пациентов) и рационального финансирования. Выполнение КР позволит сократить сроки госпитализации, обеспечить адекватное лечение, исключить выполнение ненужных процедур и т.д.

Признавая очевидную пользу КР, нельзя забывать и об их ограничениях (по крайней мере, в отношении определенных пациентов).

Потенциальные ограничения для пациентов – часто возникают ситуации, когда вмешательство, в целом необходимое для популяции или больных с определенной нозологией, не применимо у конкретного пациента.

Потенциальные ограничения для врачей – составленные или написанные не соответствующим образом КР могут предоставить врачу неверную научную информацию, ввести в заблуждение при принятии решения. Даже тогда, когда КР составлены корректно, часто врачи находят их неприемлемыми или слишком затратными для при-

менения. Несоответствие между КР различных научных обществ также может вызывать затруднения при выборе метода лечения.

Потенциальные ограничения для системы здравоохранения – система здравоохранения и страховые компании могут пострадать при использовании КР, если увеличат расходы на дорогостоящие обследования и вмешательства, не приносящие реальную пользу.

Следует отметить, что естественная связь между научными исследованиями, написанием КР и использованием их в повседневной практике будет далеко не полной, если не будет четко установлено, в каком объеме используют врачи данные рекомендации. Подобная информация крайне необходима для ответа на вопрос, приводит ли выполнение данных КР к улучшению прогноза заболевания и если да, то в какой мере.

В профессиональной жизни врача КР могут играть двоякую роль: их можно использовать и как оправдание врача при предъявлении претензий в неадекватности лечения, и как обвинение врача в том, что при выборе тактики лечения он не следовал КР.

5.4. Юридический статус рекомендаций

КР носят рекомендательный характер и призваны помогать врачам принимать правильные клинические решения. В настоящее время юридический статус КР не определен, по крайней мере, в самом названии документа четко обозначено, что это рекомендация, тем не менее, наиболее очевидные КР с высокой степенью доказательности (т.е. класс I уровень A) фактически должны рассматриваться как обязательные для исполнения. Очевидно, что КР ни коим образом не могут заменить профессиональное и клиническое мышление врача, при этом ответственность за уместность применения КР в условиях специфической клинической ситуации всегда лежит на лечащем враче.

В идеале стандарты медицинской помощи и протоколы ведения больных, т.е. документы, на основании которых планируются основные требования к объему и качеству медицинской помо-

щи в рамках государственных гарантий, должны разрабатываться на основании клинических рекомендаций, однако это соблюдается далеко не всегда. В соответствии с Федеральным законом РФ «О техническом регулировании» стандарты, как иные документы уровня Минздрава, являются рекомендательными, тем не менее, их необходимо исполнять, поскольку выполнение стандартов медицинской помощи учитывается судами в случае возбуждения уголовных дел.

Таким образом, КР являются ключом к повышению клинической эффективности и созданию государственных программ по улучшению качества оказания медицинской помощи. Их можно

рассматривать как своеобразный мост между научными исследованиями и повседневной практикой. Определенные усилия требуется приложить, чтобы повысить их юридическую силу и обеспечить более широкое использование. Требуется адаптация многих КР к местным условиям и приспособление стратегий доказательной медицины к различным местным факторам, характерным для лечебного учреждения или типа медицинской практики.

На сегодняшний день клинические рекомендации должны рассматриваться как единая стратегия, которая может повысить качество оказываемой пациентам медицинской помощи.

6. Что такое качественные лекарственные средства

6.1. Объём рынка кардиотропных лекарственных препаратов в России

Непрерывный рост потребления лекарственных средств в России особенно интенсифицировался в начале текущего века. Если в 2001 г. среднестатистический россиянин в ценовом выражении потреблял лекарств на сумму 27 долларов США, то уже к концу 2007 г. эта сумма возросла до 80 долларов США. В соответствии с этим закономерен вопрос: какие именно лекарства потребляет средний россиянин? По идее, рынок лекарств должен определяться структурой патологии в популяции. Однако беглого взгляда на список препаратов-лидеров российского рынка достаточно, чтобы в этом усомниться. В топ-десятку лидеров продаж в последние годы неизменно входят арбидол, актовегин, виагра, эссенциале, терафлю, настойка боярышника и ряд других лекарственных средств, которые сложно отнести к жизненно необходимым. Вместе с тем, кардиотропные препараты занимают достаточно скромное положение в списке продаж, несмотря на то, что заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний является ведущей медицинской проблемой, как в России, так и во всем мире. Если же говорить о качестве потребляемых препаратов, то, прежде всего, следует определиться с самим понятием «качество». Его не следует путать с эффективностью и безопасностью лекарственного средства. Качество лекарства отражает, насколько точно реальное содержимое серийно произведенного препарата идентично заявленному составу. Последний должен соответствовать стандарту, одобренному государством. То есть, если оперировать термином «идеальное лекарство», то тремя важнейшими составляющими этого лекарства будут эффективность, безопасность и качество. О качественном лекарственном средстве можно говорить, если присутствуют:

1. Высокая химическая чистота действующего вещества.
2. Точное соответствие его содержания в лекарственной форме заявленному.
3. Биологическая инертность наполнителей.
4. Соответствие реальной и заявленной дате производства на упаковке.
5. Правильность транспортировки и хранения.

При этом стандарты передовых фармацевтических компаний часто превосходят государственные требования к качеству лекарств.

6.2. Оригинальные и воспроизведённые лекарственные препараты

В целом на российском рынке представлены три вида лекарственных препаратов. Это **оригинальные лекарства**, т.е. препараты, эффективность и безопасность которых тщательно изучены в контролируемых клинических испытаниях, проведенных в строгом соответствии с существующими стандартами, **воспроизведенные препараты или дженерики**, на которые часто автоматически переносятся достоинства препаратов оригинальных и, наконец, **фальсификаты**. По официальным источникам соотношение инновационных и воспроизведенных препаратов в России определяется как 1:4. Количество же лекарственных подделок поддается учету с трудом, считается, что их доля на российском рынке не превышает 6-12%. К сожалению, обилие рекламных буклетов и откровенно лоббированных статей в научно-практической периодике часто дезориентирует практического врача. В большей степени это касается препаратов-дженериков, качество которых не всегда идеально, а отклонения в основных параметрах от оригинала может быть весьма существенным.

6.3. Правила оценки эквивалентности дженериков

Согласно принятому определению А.П.Мешковского (2003) препарат-дженерик или воспроизведенная копия есть лекарственный продукт, обладающий доказанной **терапевтической взаимозаменяемостью** с оригинальным лекарственным продуктом аналогичного состава, выпускаемый иным, нежели разработчик оригинального, производителем без лицензии разработчика. Использование дженериков, безусловно, несет определенный позитив в виде снижения затрат на лечение и повышения доступности современных ЛС для большинства пациентов. Оно сдерживает рост цен на оригинальные препараты, более того приводит к их регрессии. Наконец, появление

на рынке воспроизведенных лекарств, стимулирует лидеров фарминдустрии к разработке принципиально новых препаратов. Вместе с тем, чрезмерное количество копий оригинального лекарства, которое в России достигает десятков и даже сотен, крайне затрудняет оценку качества конкретного дженерика. В принципе требования, предъявляемые к генерическим препаратам, хорошо известны. Этот препарат должен быть эквивалентен оригиналу по своим фармацевтическим, фармакокинетическим и фармакотерапевтическим свойствам. Однако существующие правила регистрации дженериков в России крайне упрощены. Достаточно предоставить сведения о соответствии количественного и качественного состава, физико-химических свойств и лекарственной формы инновационному препарату по фармакопейным тестам и подтвердить биоэквивалентность сравниваемых лекарств, чтобы получить право продвижения дженерика на российский рынок. При этом нет необходимости учитывать качество наполнителя, содержание токсических примесей и продуктов деградации, оценивать стабильность лекарственной формы при хранении, а также сообщать о характере и частоте нежелательных лекарственных реакций, выявленных в ходе фармакокинетического исследования у добровольцев. При этом допускается отклонение в содержании действующего вещества на 5% и площади под кривой (AUC) на 20% в ту и другую сторону. Нетрудно подсчитать, что два вполне официально зарегистрированных дженерика могут отличаться по содержанию активного вещества на 10%, а их расхождение по фармакокинетическим параметрам может достигать 40%.

К сожалению, результаты изучения биоэквивалентности практически недоступны для широкого круга клиницистов, хотя в ряде случаев при наличии у клинициста соответствующих знаний они бы позволили составить впечатление о конкретном дженерике. Следует отметить, однако, что даже если препараты признаны биоэквивалентными, еще совсем не значит, что они на самом деле абсолютно идентичны даже с точки зрения только фармакокинетики. Обусловлено это, в первую очередь, тем, что критерии биоэквивалентности предполагают достаточно широкий диапазон для значений основных параметров (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время», максимальная концентрация, скорость всасывания), в который должны уложиться фармакокинетические параметры тестируемого препарата.

Наиболее адекватной оценкой сопоставимости оригинального и воспроизведенного препарата является проведение сравнительных рандомизированных клинических испытаний с целью установить эквивалентность их терапевтического воздействия. Безусловно, масштабная оценка препарата, которая достигается в длительных исследованиях с участием сотен и тысяч пациентов, в данном случае неприменима. Однако, даже небольшие по объему, но грамотно спланированные исследования с перекрестным дизайном и учетом суррогатных конечных точек позволяют оценить целесообразность применения дженерика в реальной клинической практике. Административных требований к проведению таких исследований, как условия регистра-

ции дженерика нет, однако рейтинг препаратов, доказавших свою терапевтическую эквивалентность инновационному лекарственному средству, безусловно, выше чем у препаратов, регистрация которых осуществлена по двум первым стандартным параметрам. Такие исследования в России стали проводиться в начале текущего столетия, хотя их количество, а главное качество не всегда идеальны. Иногда неправильно проведена рандомизация, отсутствует корректная статистическая обработка, нет стандартного дизайна, что не позволяет сопоставить данные, полученные в разных центрах. Тем не менее, альтернативы этим исследованиям сегодня нет и нарастание их объема у нас в стране свидетельствует о насущной потребности отобрать для использования в практике по настоящему полноценную замену оригинальным лекарственным средствам. Обращает внимание, что терапевтическую оценку своим препаратам стремятся дать в первую очередь фармацевтические компании, репутация которых в России и так достаточно высока. В частности доказательства фармакотерапевтической эквивалентности своих кардиотропных средств представлены компаниями КРКА и ЛЕК (Словения), ЭГИС (Венгрия), Доктор Реддис (Индия), ПРОМЕД Прага (Чехия), ПЛИВА (Хорватия) и рядом других. В частности, компания КРКА, всегда одна из первых регистрирующая инновационные лекарственные препараты в виде дженериков, провела сравнительные рандомизированные исследования этих дженериков с оригинальными препаратами (сравнительное изучение двух препаратов амлодипина и сравнительное изучение двух препаратов аторвастатина). В обоих случаях они продемонстрировали клиническую эквивалентность оригинального препарата и дженерика. Отрадно, что отечественные компании также начинают проводить такие исследования (ОАО «Синтез», «Фармстандарт»). К сожалению, известны случаи, когда компании заказывают сравнительные клинические исследования оригинальных препаратов и дженериков и затем, получив не удовлетворяющие их результаты, не считают необходимым (по понятным причинам) публиковать их.

6.4. Перечень требований к качественному дженерику

Практическому врачу нет необходимости разбираться в технологии производства лекарств, однако следует знать такое понятие как «Качественная производственная практика» (GMP). Наличие у производителя сертификата GMP, который регулярно подтверждается в ходе полномасштабной проверки производства, позволяет с большой долей уверенности говорить о качественной лекарственной продукции предприятия. Практически только такая продукция признается в большинстве развитых стран. К сожалению, подавляющее большинство отечественных производителей лекарств такого сертификата не имеет, а информация о его отсутствии никак не обозначена в рекламных буклетах.

Таким образом, 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 его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригиналь-

ному препарату с указанием количественных отклонений от основных параметров.

При этом безусловным приоритетом должны пользоваться препараты, с которыми проведены ограниченные, но грамотно спланированные клинические испытания.

7. Проблема замены лекарств

7.1. Понятие класс-эффекта. Все ли препараты внутри класса одинаковы

Практический врач далеко не всегда имеет возможность назначать самые современные лекарства, в первую очередь те, которые проявили свои лучшие свойства в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений в РКИ. Причин тому несколько, основная – проблемы финансового плана. Поэтому врач очень часто вынужден (а иногда делает это и бессознательно) заменять одно лекарство другим, допуская в принципе, что это не приведет к ухудшению результата лечения. Такие замены можно подразделить на несколько типов:

1. Замена одного препарата на другой такого же класса. При этом считается, что все препараты внутри одного и того же класса обладают одинаковыми свойствами (класс-эффект).
2. Замена одной лекарственной формы препарата другой лекарственной формой того же да.
3. Замена оригинального препарата его копией (дженериком).
4. 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 конечному результату – снижению риска сердечно-сосудистых осложнений.

7.2. Различные лекарственные формы, замена одной лекарственной формы другой

7.2.1. Замена препаратов внутри класса

Безусловно, препараты одного и того же класса обладают весьма похожими свойствами, однако иногда между ними могут выявляться весьма существенные различия, как по основным, так и по побочным действиям. Так, например, из более чем 15 БАБ лишь 4 (биспролол, метопролол сукцинат пролонгированного действия, карведилол и небиволол) доказали свою способность улучшать прогноз жизни больных хронической сердечной недостаточностью, соответственно только они имеют показания к назначению при этом заболевании.

Аналогично, способность снижать вероятность осложнений у больных стабильно протекающей ИБС изучалась с использованием 4 разных ингибиторов АПФ, однако положительный эффект был доказан лишь для двух – рамиприла и периндоприла и не был доказан для квинаприла и трандолаприла.

Нередко препараты внутри одного и того же класса существенно отличаются между собой и по побочным действиям. Хорошо известен пример церивастатина, значительно чаще вызывавшего рабдомиолиз, чем другие представители этого же класса препаратов.

Как правило, возможность или невозможность использования конкретного представителя класса при том или ином состоянии отражена в официально зарегистрированных показаниях к его назначению, и эти показания врач ни в коем случае не должен нарушать. Так, далеко не для всех ингибиторов АПФ официально зарегистрировано показание сердечная недостаточность. Однако нередко особенности применения конкретного препарата не вполне ясны из официально утвержденных показаний к его назначению. Например, руководствуясь официальными справочниками, трудно составить впечатление, какой именно БАБ в первую очередь следует назначать больному, перенесшему инфаркт миокарда. Иногда считают, что для улучшения прогноза жизни больного после перенесенного инфаркта миокарда можно назначить любой БАБ, однако это действие доказано лишь для немногих препаратов этого класса, в первую очередь для метопролола и карведилола.

Поэтому, принимая решение о возможности назначения конкретного препарата из определенного класса лекарств, целесообразно руководствоваться не показаниями к назначению препаратов этого класса в целом, а доказанностью действия этого препарата в определенных клинических условиях, установленной в первую очередь в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ).

В таблицах 5, 6 в приложении 1 в качестве иллюстрации представлена доказательная база конкретных представителей двух классов препаратов – БАБ и ингибиторов АПФ у конкретных категорий больных.

7.2.2. Замена одной лекарственной формы другой

Создание усовершенствованных лекарственных форм, обладающих способностью обеспечивать равномерное поступление препарата в системный кровоток, нередко оказывает значительное влияние и на эффективность и на безопасность препарата. Классическим примером являются дигидропиридиновые антагонисты кальция и, в частности, нифедипин. Доказано, что долговременная эффективность и безопасность этого препарата существенно зависит от того, как изменяется концентрация этого препарата в крови. Лекарственные формы короткого действия, создающие быстрый подъем концен-

трации препарата в крови, а затем такое же быстрое ее падение, вызывают значительные колебания АД (что само по себе может вызывать сердечно-сосудистые осложнения), а также способствуют появлению побочных эффектов, связанных с усилением тонуса симпатической нервной системы (сердцебиение, покраснение кожных покровов, чувство жара и пр.). Вместе с тем лекарственные формы этого же препарата, создающие постоянную его концентрацию в крови (в первую очередь так называемые гастроинтестинальные терапевтические системы – ГИТС) значительно реже дают эти побочные действия, их благоприятный эффект на вероятность сердечно-сосудистых осложнений доказан (в отличие от лекарственных форм нифедипина короткого действия) в РКИ. Кроме того, лекарственные формы нифедипина пролонгированного действия значительно более удобны в применении, поскольку их достаточно принимать один раз в день.

7.3. Замена оригинального препарата дженериком и одного дженерика другим

7.3.1. Замена оригинального препарата на дженерик

Под дженериком, как отмечалось выше, понимают препарат, содержащий то же самое действующее вещество, что и оригинальный, но отличающийся от него по технологии производства, составу наполнителей, содержанию примесей и т.д. Существует термин «дженерическая замена», под ней понимают отпуск лекарственного препарата, коммерческое название которого отличается от выписанного врачом, а химический состав и дозировка действующего начала – идентична. Считается, что тщательный контроль за производством препарата и доказательства его биоэквивалентности оригинальному препарату (фармакокинетической эквивалентности) в значительной степени обеспечивают идентичность терапевтических свойств. На этом утверждении строится доктрина продвижения дженериков, которая утверждает, что если дженерик зарегистрирован и разрешен к применению в клинике соответствующими государственными органами, то врач может быть уверен в идентичности его терапевтических свойств оригинальному препарату. При этом подразумевается, что дженерик доказал свою биоэквивалентность оригинальному препарату.

Однако данные биоэквивалентности существуют (как оказалось) не для всех дженериков, а если они и существуют, то не являются доступными. Кроме того, понятие биоэквивалентности – достаточно условное, ее критерии нередко меняются, в настоящее время они отличаются в разных странах. Но даже при доказанной биоэквивалентности, как упоминалось выше, если значения биоэквивалентности смещены к крайним значениям, существует реальная возможность различий в содержании

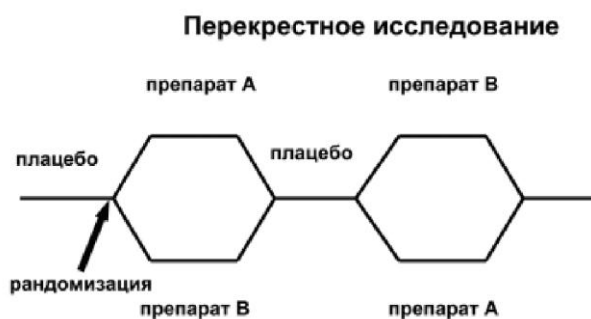
препарата при использовании дженерика, а, значит, и различий в эффективности.

Вследствие названных выше причин можно утверждать, что далеко не все присутствующие на рынке дженерики обладают терапевтической эквивалентностью с оригинальными препаратами.

Представляется необходимым для наиболее часто используемых дженериков проводить ограниченные, но строго спланированные клинические испытания. Примерный протокол такого испытания представлен на рисунке (см. схему 1).

Схема 1

Дизайн клинического исследования



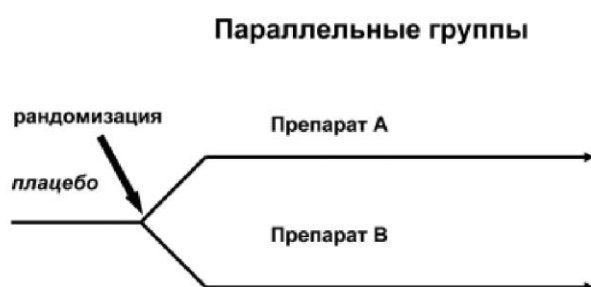
Сравнительные рандомизированные клинические исследования, проведенные с дженериками, крайне немногочисленны. Они, однако, явно демонстрируют неодинаковость разных дженериков в отношении терапевтической эквивалентности оригинальному препарату. В ряде случаев выявлено почти полное соответствие эффективности дженерика оригинальному препарату (например, оригинального амлодипина и одного из дженериков амлодипина), в других, напротив, отмечены статистически достоверные различия в выраженности эффекта по сравнению с оригинальным препаратом (например, оригинального бисопролола и одного из дженериков бисопролола).

Для некоторых дженериков описаны побочные действия, неизвестные для оригинального препарата. По-видимому, это связано с различиями в технологии изготовления и/или наличия неодинаковых инертных ингредиентов и наполнителей. Это касается в первую очередь нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, при использовании некоторых дженериков симвастатина отмечено обострение течения язвенной болезни желудка, четко связанное с приемом препарата. Это побочное действие не описано при применении оригинального препарата. Аналогично, при применении дженерика лозартана отмечено возникновение острого гастродуоденита. Примеры ряда исследований по сравнительному изучению эффективности и переносимости оригинальных препаратов и их дженериков представлены в приложениях 2-6.

Сложилось стойкое мнение, что сравнительные исследования с дженериками про-

водятся исключительно в России, однако это далеко не так. Исследования по изучению терапевтической эквивалентности за рубежом также проводятся, примером может служить исследование INTER-ARS, в котором терапевтическая эквивалентность дженерика аторвастатина (Аторис, компания KRKA) изучалась и была доказана в многоцентровом РКИ, проведенном в трех странах Европы: Словении, Польше и Чешской Республике. Следует отметить, что данное РКИ было выполнено в соответствии с иной схемой протокола (см. схему 2), когда на основании рандомизации формируются две группы: контроль и активное лечение. Однако такая схема подходит для длительно-го исследования и требует включения достаточно большого количества пациентов.

Схема 2



7.3.2. Замена одного дженерика на другой дженерик

Появление все новых и новых дженериков одного и того же препарата создает для практического врача огромные сложности при выборе препарата с конкретным названием. Как правило, (но совсем не обязательно), первые несколько дженериков, появившихся на рынке, обладают неплохим качеством. Кроме того, их длительное присутствие на рынке позволяет получить относительно неплохой (хотя и не всегда объективный) опыт в отношении их эффективности и безопасности.

Появление новых дженериков, при наличии хорошо зарекомендовавших себя ранее дженериков, с чисто медицинской точки зрения, бесполезно и создает дополнительные проблемы для врачей. Тем не менее это реальный факт, с которым приходится считаться, и задачей врача является получение максимума объективной информации о каждом новом дженерике, хотя бы о результатах его доклинических испытаний. В идеале врач должен обладать данными сравнительных клинических исследований с существующими дженериками, однако по разным причинам это представляется мало реальным. Поэтому является обязательным наличие данных о доклинических испытаниях каждого конкретного дженерика и способе его производства (соблюдении так называемого стандарта GMP).

8. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений – главная цель терапии

8.1. Оценка действия современных лекарственных препаратов с позиций их влияния на риск сердечно-сосудистых осложнений

В настоящее время в кардиологии применяется огромное количество лекарственных препаратов самого разнообразного механизма действия и с самыми разнообразными целями. Однако, поскольку практически все сердечно-сосудистые заболевания несут в себе риск опасных для жизни осложнений, принципиально важен вопрос, какие из этих препаратов способны снизить этот риск. Данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что лишь некоторые из этих препаратов однозначно продемонстрировали возможность улучшать прогноз жизни больных. Другие не оказывают такого действия, некоторые же препараты, несмотря на отчетливый их эффект на тот или иной показатель, могут отрицательно влиять на прогноз заболевания (например, антиаритмические препараты Ia и Ic классов).

Снижение риска осложнений с помощью лекарственных препаратов требуется на самых различных этапах развития болезни. Очень важно, чтобы врач умел выделять препараты, назначаемые для снижения риска осложнений, и мог объяснить цель такой терапии больному, поскольку эти препараты часто не оказывают никакого влияния на состояние больного и смысл их длительного и

регулярного применения больному без соответствующих пояснений врача просто непонятен.

Ниже приводятся основные данные об эффективности основных групп лекарственных препаратов, используемых в кардиологии, с позиций доказанности их действия у конкретных групп больных.

8.1.1. Антиагреганты и антикоагулянты

Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений. Данные РКИ давали противоречивые результаты, однако в целом антиагреганты, по-видимому, способны предупредить риск сердечно-сосудистых осложнений, хотя при этом и увеличивается риск нежелательных явлений (в первую очередь, кровотечений). Согласно КР, назначение антиагрегантов в настоящее время показано всем больным без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, если риск сердечно-сосудистых осложнений существенно повышен и если нет противопоказаний к их назначению.

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений. Эффективность антиагрегантов, в первую очередь аспирина, доказана в многочисленных РКИ и поэтому назначение этих препаратов показано с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений всем больным с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза (ИБС, сосудистые

заболевания головного мозга, сосудистые заболевания периферических артерий), не имеющих противопоказаний к его назначению. Дозы аспирина колеблются от 75 до 150 мг. Эти дозы достаточны для оказания антиагрегационного эффекта, риск побочных действий при их использовании относительно небольшой и оставляет 1 случай на 1000 пролеченных в год больных. Наиболее опасными побочными действиями аспирина являются реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и внутричерепные кровотечения.

Клопидогрель и тиклопидин относятся к группе тиенопиридинов. Применение тиклопидина сопряжено с риском нейтропении и тромбоцитопении, а также рядом других побочных эффектов, поэтому в последнее время тиклопидин был полностью вытеснен клопидогрелем. Сравнение аспирина и клопидогреля в исследовании CAPRIE показало, что клопидогрель в дозе 75 мг в сутки незначительно, но статистически значимо превосходил аспирин в дозе 325 мг в сутки в предупреждении осложнений у больных высокого риска. Частота гастроинтестинальных осложнений при назначении клопидогреля (1,99%) была несколько меньше, чем при назначении аспирина (2,66%). Поскольку стоимость клопидогреля значительно выше, чем стоимость аспирина, его рекомендуют использовать только в случае непереносимости аспирина у больных с высоким риском артериального тромбоза. После коронарной ангиопластики и стентирования и острого коронарного синдрома клопидогрель можно комбинировать с аспирином в течение некоторого времени. Такая комбинация не рекомендуется, однако, у больных со стабильно протекающей стенокардией напряжения.

Для уменьшения проявлений побочного действия аспирина на слизистую оболочку желудка возможно назначение препаратов, подавляющих секрецию желудочного сока. Эрадикация инфекции *Helicobacter Pylori* также значительно снижает риск вызванного аспирином желудочно-кишечного кровотечения. Недавно было показано, что добавление эзомепразола к аспирину предотвращает вероятность язвенного кровотечения, чем переход на прием клопидогреля.

Назначение дипиридамола в качестве препарата, предупреждающего тромбозы, доказано только для профилактики мозгового инсульта и в основном в комбинации с аспирином. Для этого дипиридамол назначался в лекарственной форме пролонгированного действия в суточной дозе 400 мг (такая форма в настоящее время в России не зарегистрирована). Следует помнить, что даже в небольших дозах дипиридамол может вызвать появление синдрома «обкрадывания» поэтому его назначение противопоказано всем больным с установленным диагнозом ИБС.

Назначение непрямых антикоагулянтов (в первую очередь варфарина) для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений показано больным с постоянной, персистирующей и пароксизмальной (более 48 часов) формами мерцания/трепетания предсердий и высоким риском осложнений. Кроме того, назначение непрямых антикоагулянтов показано больным, перенесшим инфаркт миокарда, с высоким риском тромбозов

лии (обширный передний ОИМ, аневризма левого желудочка).

8.1.2. Препараты, снижающие уровень холестерина

В качестве препаратов, снижающих уровень холестерина, в первую очередь используют статины. В ряде контролируемых рандомизированных исследований было продемонстрировано, что назначение препаратов из группы статинов предупреждает развитие осложнений как у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (первичная профилактика), так и у больных с уже развившимися сердечно-сосудистыми заболеваниями (вторичная профилактика).

Первичная профилактика. В исследовании WOSCOPS было показано, что назначение правастатина в дозе 40 мг в течение 4,9 лет больным с значительно повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (4,0–6,0 ммоль/л) и невысоким риском развития инфаркта миокарда (не более 1,5% в год) приводило к существенному снижению риска нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС. В исследовании AFCAPS лова-статин (20–40 мг) назначали лицам с небольшим повышением уровня холестерина ЛПНП и отсутствием клинических проявлений атеросклероза. Применение ловастатина достоверно снижало вероятность развития осложнений ИБС.

В исследование METEOR включали лиц (45–70 лет) с небольшим повышением уровня холестерина ЛПНП (3,1–4,1 ммоль/л), несколькими факторами риска ИБС и небольшим увеличением толщины интима/медиа сонных артерий. Назначение розувастатина этим больным в дозе 40 мг в течение 2 лет способствовало замедлению (по сравнению с плацебо) увеличения толщины интима/медиа сонных артерий.

Необходимо отметить, что ни в одном из упомянутых выше исследований не было выявлено серьезных побочных действий статинов.

Все эти исследования свидетельствуют о возможности первичной профилактики ИБС с помощью статинов. Однако для оценки целесообразности и возможности (в первую очередь экономической) широкого применения статинов для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений необходимы более крупные исследования.

Ишемическая болезнь сердца. В исследовании 4S было убедительно продемонстрировано, что назначение симвастатина больным с ИБС (часть которых перенесла инфаркт миокарда) и повышенным уровнем холестерина существенно снижает общую смертность больных. Исследование LIPID показало, что назначение правастатина больным, перенесшим инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию, с разной степенью повышения уровня холестерина снижало вероятность смерти от ИБС на 24% и вероятность повторного инфаркта миокарда на 29%. В исследовании HPS назначение симвастатина больным с небольшим повышением уровня холестерина или даже нормальным уровнем холестерина (41% больных ранее перенесли инфаркт миокарда) способствовало существенному снижению общей смертности и вероятности сердечно-сосудистых осложнений.

В исследовании PROVE IT – TIMI 22 лечение статинами начинали в первые 10 дней после госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (нестабильной стенокардии или острого инфаркта миокарда), причем сравнивали две тактики лечения – традиционную (40 мг правастатина) и более активную (80 мг аторвастатина). Активная тактика назначения статинов способствовала снижению уровня холестерина ЛПНП в среднем до 1,6 ммоль/л (традиционная – до 2,5 ммоль/л). При длительном наблюдении (более 2 лет) общая смертность и вероятность серьезных сердечно-сосудистых осложнений в группе активного лечения статинами оказались существенно ниже, чем в группе получавших традиционную терапию статинами.

Сердечная недостаточность. Попытки улучшить прогноз жизни больных с хронической сердечной недостаточностью с помощью статинов результата не принесли (исследования CORONA, GISSI-HF): несмотря на существенное снижение уровня холестерина показатели смертности и вероятность сердечно-сосудистых осложнений не изменялись. Добавление к терапии таких больных омега-3-полиненасыщенных жирных кислот* привело к статистически значимому снижению частоты первичной конечной точки – смерти или госпитализации вследствие ухудшения течения заболевания.

Сосудистые заболевания головного мозга. Назначение статинов способствует снижению риска осложнений у больных, перенесших ишемический мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. В исследовании SPARCL было показано, что назначение аторвастатина в дозе 80 мг больным, перенесшим мозговой инсульт, незначительно, но статистически значимо снижает вероятность повторного ишемического инсульта и не влияет на частоту геморрагического инсульта (была даже обнаружена тенденция к увеличению его частоты).

Таким образом, назначение статинов больным с уже имеющимися признаками сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза способно существенно улучшить прогноз их жизни. Эти препараты должны назначаться независимо от исходного уровня холестерина в крови, причем целью терапии должно быть достижение уровня холестерина ЛПНП ниже 2,0 ммоль/л. Для достижения этой цели требуется назначение высоких доз современных статинов. Возможно также комбинированное назначение статинов с гиполипидемическими препаратами других групп (в первую очередь с эзетимибом или с препаратами никотиновой кислоты), однако значимость таких комбинаций для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний будет окончательно выяснена после того, как станут доступными результаты ряда РКИ. В настоящее время для достижения целевых уровней холестерина ЛПНП рекомендуют, в первую очередь, титровать дозу статина, и лишь затем, рассмотреть возможность добавления эзетимиба.

Сахарный диабет. У больных с сахарным диабетом 2-го типа было показано, что добавление к терапии аторвастатина в дозе 10 мг существенно снижает вероятность сердечно-сосудистых осложнений – ИБС, реваскуляризации коронарных артерий, инсульта (исследование CARDS), особенно в тех случаях, когда у больных уже имелись какие-либо сердечно-сосудистые заболевания. Назначение фибратов (гемфиброзил, исследование VAHIT) больным с сахарным диабетом 2-го типа также способствовало снижению вероятности сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании FIELD фенофибрат достоверно не влиял на вероятность возникновения первичной конечной точки (смертность от ИБС или возникновение нефатального инфаркта миокарда), возможно, из-за того, что в контрольной группе существенно большая часть больных (в сравнении с группой лечения фенофибратом) получала статины. Дополнительный анализ показал, что назначение фенофибрата существенно снижало частоту микрососудистых осложнений сахарного диабета, главным образом, ретинопатии.

Современные КР у больных с сахарным диабетом рекомендуют использовать статины для достижения целевых цифр холестерина ЛПНП, а при наличии повышенного уровня триглицеридов и сниженного уровня холестерина ЛПВП – в дополнение к ним фибраты или никотиновую кислоту. При комбинации статинов и фибратов преимущество отдается сочетанию статинов и фенофибрата, т.к. риск развития миопатий при такой комбинации значительно ниже, чем при назначении статинов с гемфиброзилом. У больных СД с изолированным повышенным уровнем ТГ и сниженным уровнем ЛПВП возможна монотерапия фибратами.

8.1.3. Ингибиторы фермента, превращающего ангиотензин

8.1.3.1. Сердечная недостаточность

Ингибиторы АПФ в настоящее время рассматриваются как препараты первой линии у всех больных с наличием сердечной недостаточности при отсутствии противопоказаний к их назначению (класс доказательства I, уровень A). Назначение ингибиторов АПФ способствует снижению общей смертности, частоты повторных госпитализаций, и замедляет прогрессирование сердечной недостаточности. Их эффект проявляется как у мужчин, так и у женщин (хотя у женщин их преимущества несколько менее выражены). Ингибиторы АПФ оказывают положительное влияние на исходы заболевания и при сочетании сердечной недостаточности с СД. Способность улучшать прогноз жизни больных сердечной недостаточностью доказана не для всех ингибиторов АПФ, в первую очередь рекомендуют использовать каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл и трандолаприл. Обязательным условием терапии является достижение целевых доз этих препаратов или максимально переносимых доз.

***Омакор** – единственный лекарственный препарат, содержащий омега-3-полиненасыщенные кислоты (соотношение эйкозапентоеновой и докозагексаеновой кислот 1/1,2), зарегистрированный в РФ, производимый компанией Солвей Фарма.

8.1.3.2. Острый инфаркт миокарда

В РКИ изучались два типа назначения ингибиторов АПФ при остром инфаркте миокарда.

1. Селективное отсроченное назначения ингибиторов АПФ, т.е. назначения этих препаратов только больным высокого риска (в первую очередь с нарушенной функцией левого желудочка) и не в первые три дня заболевания (исследования SAVE, TRACE, AIRE). В этих исследованиях продемонстрировано снижение риска смерти на 19-27%. 2. Немедленное неселективное назначения ингибиторов АПФ, т.е. назначение этих препаратов всем больным ОИМ в самые ранние сроки. Основным доводом против такого подхода был риск тяжелых побочных явлений. Это опасение отчасти подтвердилось в исследовании CONSENSUS-2 (2nd Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study). В других РКИ (CCS-1 GISSI-3 ISIS-4), где ингибиторы АПФ назначались в соответствии с этим принципом, показатели смертности либо не менялись, либо снижались максимально на 11%. Таким образом, в исследованиях с немедленным неселективным началом терапии ингибиторы АПФ при ОИМ (или подозрении на него) было выявлено отсутствие влияния препарата на показатели смертности (CONSENSUS-2 и CCS-1) или незначительное (но статистически значимое) снижение смертности больных (исследования GISSI-3 и ISIS-4).

Лишь в одном исследовании – SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) была сделана попытка совместить два названных выше подхода к назначению ингибиторов АПФ при остром инфаркте миокарда. В этом исследовании ингибитор АПФ зофеноприл назначали в первые 24 ч после появления первых признаков заболевания, но лишь больным высокого риска, к которым относили больных с передним инфарктом миокарда, которым по разным причинам было невозможно провести процедуру тромболизиса. Назначение зофеноприла в этом исследовании способствовало снижению смертности через 1 год на 29% (хотя смертность в исследовании SMILE не была первичной конечной точкой).

Основываясь на результатах всех приведенных выше РКИ, современные КР рекомендуют тактику максимально раннего назначения ингибиторов АПФ при ОИМ. Однако такая терапия должна назначаться главным образом больным высокого риска (в первую очередь обширным передним инфарктом миокарда), не имеющим противопоказаний к назначению ингибиторов АПФ (выраженной гипотонии, нестабильной гемодинамики и пр.). Доза ингибитора АПФ при этом должна тщательно титроваться: начинать лечение необходимо с минимальной дозы, затем, при возможности, стараться увеличивать ее до целевой, т.е. той, которая использовалась в крупных рандомизированных исследованиях.

С позиций доказательной медицины не все ингибиторы АПФ представляются одинаково эффективными и безопасными для немедленного назначения при остром инфаркте миокарда. Круг ингибиторов АПФ, назначаемых в первые дни острого инфаркта миокарда, следует ограничить зофеноприлом, лизиноприлом и каптоприлом.

8.1.3.3. Хроническая неосложненная ИБС

В ряде исследований предпринимались попытки улучшить прогноз жизни больных стабильно протекающей ИБС с помощью добавления к стандартной терапии ингибитора АПФ. Эти исследования дали неоднозначные результаты. Если использование в этой роли квинаприла (исследование QUIET) и трандолаприла исследование PEACE совершенно не повлияло на риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений, то использование рамиприла (исследование HOPE) и периндоприла (исследование EUROPA) существенно улучшало прогноз жизни таких больных. Поэтому именно эти два ИАПФ (рамиприл и периндоприл) рекомендуют добавлять к стандартной терапии больного хронической ИБС.

8.1.3.4. Артериальная гипертония

Ингибиторы АПФ при АГ изучались в многочисленных РКИ, а также в ряде мета-анализов, однако в целом ни в одном из них не удалось отчетливо доказать преимущества ингибиторов АПФ перед другими классами антигипертензивных препаратов (АГП). Современные Европейские рекомендации по лечению АГ исходят из принципа равенства основных групп АГП при условии адекватного снижения АД, а выбор АГП рекомендуют делать, исходя из дополнительных показаний к назначению конкретной группы АГП. Для ингибиторов АПФ такими дополнительными показаниями считают наличие сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка, перенесенный инфаркт миокарда, гипертрофию левого желудочка, атеросклероз сонных артерий, диабетическую и недиабетическую нефропатию, протеинурию, мерцательную аритмию, метаболический синдром.

8.1.3.5. Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений

В исследовании HOPE включали больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, куда входили не только больные со стабильно протекающей ИБС, но и с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе, больные с атеросклеротическими заболеваниями периферических артерий, а также с СД. Добавление рамиприла к терапии у таких больных существенно снижало риск появления первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный мозговой инсульт, нефатальный инфаркт миокарда), в связи с чем есть основания рассматривать рамиприл как препарат, показанный для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у достаточно широкого круга больных.

8.1.3.6. Сахарный диабет

В исследовании UK-PDS было показано, что более интенсивное снижение АД дает значительно лучше выраженный эффект в отношении риска осложнений (как сердечно-сосудистых, так и связанных с сахарным диабетом), чем менее интенсивное снижение. Однако различий в этом действии между каптоприлом и атенололом выявлено не было. В исследовании ADVANCE было

показано, что добавление к терапии фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом больных с сахарным диабетом 2-го типа (как с повышенным, так и с нормальным артериальным давлением) способствовало достоверному снижению общей смертности (на 14%), смерти от сердечно-сосудистых осложнений (на 18%), риска микро- и макроваскулярных осложнений (на 9%).

В мета-анализе не удалось подтвердить специфического, независимого от способности снижать АД, ренопротективного эффекта ингибитора АПФ или АРА у больных с нарушенной функцией почек, как с наличием, так и с отсутствием СД. Однако тем не менее эти две группы препаратов в КР считаются препаратами выбора у больных с нарушенной функцией почек, особенно если она вызвана наличием сахарного диабета.

8.1.3.7. Высокое нормальное АД (предгипертония)

Назначение рамиприла в средней дозе 5 мг в день лицам с высоким нормальным АД в возрасте 50 лет и старше в течение 3 лет предупреждало или существенно задерживало развитие АГ (исследование PHARAO).

8.1.4. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)

АРА появились несколько позже, чем похожие на них ингибиторы АПФ, поэтому их преимущества перед ингибиторами АПФ, как правило, пытались доказать в сравнении именно с этой группой препаратов, которые первыми доказали свою роль в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у конкретных категорий больных. В тех же областях, где ингибиторы АПФ еще не успели проявить себя в качестве препаратов, снижающих риск сердечно-сосудистых осложнений, АРА в ряде случаев завоевали лидирующую позицию. Прямые сравнения АРА и ингибитора АПФ в крупных РКИ немногочисленны, ни одно из них (ELITE-2, OPTIMAAL, VALIANT) не выявило достоверных различий во влиянии этих двух групп препаратов на вероятность сердечно-сосудистых осложнений, однако практически всегда переносимость АРА была несколько лучше, чем переносимость ингибиторов АПФ.

8.1.4.1. Острый инфаркт миокарда

Назначение лозартана больным, перенесшим инфаркт миокарда, осложнившийся сердечной недостаточностью (исследование OPTIMAAL), не имело преимуществ перед назначением каптоприла. Аналогично, назначение вальсартана не имело преимуществ перед назначением каптоприла у таких же больных (VALIANT). Совместное же назначение каптоприла и лозартана не давало преимуществ в снижении вероятности сердечно-сосудистых осложнений и чаще вызывало побочные эффекты.

В соответствии с КР АРА рассматриваются как обязательные препараты при остром инфаркте миокарда в тех случаях, когда ингибиторы АПФ плохо переносятся.

8.1.4.2. Сердечная недостаточность

В исследовании ELITE II использование лозартана у больных с хронической сердечной недостаточностью не давало преимуществ перед применением каптоприла, но несколько лучше переносилось. В исследовании Val-HeFT добавление к терапии вальсартана не влияло на показатели смертности, во всяком случае тогда, когда больные получали ингибиторы АПФ. В исследовании CHARM применение кандесартана у больных, плохо переносящих ингибиторы АПФ, достоверно снижало смертность и частоту госпитализаций по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности. Добавление кандесартана к терапии ингибиторов АПФ и ББ давало дополнительное снижение вероятности сердечно-сосудистых осложнений.

Современные КР рассматривают АРА как обязательные препараты для лечения хронической сердечной недостаточности в тех случаях, когда ингибиторы АПФ плохо переносятся.

8.1.4.3. Высокое нормальное АД (предгипертония)

При назначении АРА (кандесартана) впервые была продемонстрирована возможность отсрочить развитие АГ у больных с высоким нормальным АД (исследование TROPHY). Несколько позже это же было продемонстрировано с помощью назначения ИАПФ рамиприла (исследование PHARAO).

8.1.4.4. Артериальная гипертония

У больных АГ вальсартан оказывал такое же влияние на вероятность сердечно-сосудистых осложнений, как и амлодипин (исследование VALUE). У больных с АГ и четкими признаками гипертонии левого желудочка терапия, основанная на лозартане, вызывая такое же снижение АД, как и терапия, основанная на атенололе, достоверно лучше предупреждала возникновение сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный мозговой инсульт, исследование LIFE).

Современные рекомендации по лечению АГ дополнительными показаниями к назначению АРА считают сердечную недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, диабетическую нефропатию, нарушенную функцию почек (протеинурию или микроальбуминурию), гипертрофию левого желудочка, пароксизмальную форму мерцательной тахикардии, метаболический синдром, а также кашель, возникающий при приеме ингибиторов АПФ.

8.1.4.5. Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений

В исследование ONTARGET, в которое включали больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (аналогичных больным, которых включали в исследование HOPE) было продемонстрировано, что АРА телмисартан был не менее эффективен, чем ингибитор АПФ рамиприл, в предотвращении риска сердечно-сосудистых осложнений, при этом телмисартан несколько реже давал побочные явления. Это дает основания рекомендовать использовать телмисартан с целью

профилактики сердечно-сосудистых осложнений в тех случаях, когда ингибиторы АПФ плохо переносятся больными.

8.1.4.6. Вторичная профилактика инсульта

В исследовании MOSES было показано, что назначение эпросартана больным, перенесшим мозговой инсульт в течение последних двух лет, достоверно лучше предупреждает вероятность сердечно-сосудистых осложнений, чем назначение нитрендипина. В исследовании PROFESS максимально раннее назначение телмисартана после перенесенного мозгового инсульта или транзиторной ишемической атаки никак не повлияло на вероятность повторного мозгового инсульта.

Проведенный мета-анализ 6 сравнительных исследований ингибиторов АПФ и АРА показал, что АРА лучше предупреждают мозговой инсульт, чем ингибиторы АПФ.

8.1.4.7. Нарушенная функция почек

В исследовании IDNT продемонстрировано, что у больных с СД и протеинурией назначение ирбесартана достоверно лучше, чем назначение плацебо или амлодипина, отсрочивает удвоение уровня креатинина в сыворотке крови.

Тем не менее, как уже отмечалось, мета-анализ не выявил преимуществ АРА перед другими АГП во влиянии на функцию почек.

8.1.5. Бета-адреноблокаторы

8.1.5.1. Острый инфаркт миокарда

Назначение этих препаратов при ОИМ существенно снижало вероятность повторного инфаркта миокарда и внезапной смерти и за счет этого продлевало жизнь больных. В среднем бета-блокаторы снижают риск смерти и повторного инфаркта миокарда на 25%.

Большинство РКИ с БАБ при остром инфаркте миокарда было выполнено до того, как стали широко использовать тромболизис, коронарную ангиопластику, аспирин и ИАПФ, однако в современных КР предполагают, что БАБ оказывают такое действие независимо от того, использовался ли тромболизис, аспирин и ингибиторы АПФ.

Одним из немногих исследований с БАБ в последние годы стало исследование COMMIT, в котором было показано, что раннее назначение БАБ (метопролол внутривенно в первые 24 ч, затем прием внутрь), способствовало снижению риска повторного инфаркта миокарда и фибрилляции желудочков, однако повышало риск кардиогенного шока, в связи с этим раннее внутривенное введение БАБ при остром инфаркте миокарда рекомендуют лишь больным со стабильной гемодинамикой.

Положительное влияние на прогноз жизни больных, перенесших инфаркт миокарда, доказано при использовании пропранолола, метопролола, тимолола, ацебутолола и карведилола. Поэтому только эти БАБ (тимолол и ацебутолол в настоящее время в РФ не зарегистрированы) рекомендуют назначать больным, перенесшим ин-

фаркт миокарда. Напротив, при использовании альprenолола, атенолола, окспренолола и ксамотерола положительных результатов получить не удалось. Другие БАБ не использовались в качестве препаратов, снижающих риск осложнений инфаркта миокарда.

8.1.5.2. Стабильная стенокардия напряжения

Практически все используемые в настоящее время БАБ обладают отчетливым антиангинальным эффектом, однако их способность улучшать прогноз заболевания доказана лишь у больных, перенесших инфаркт миокарда. У больных с неосложненной ИБС способность БАБ влиять на исходы заболевания доказана лишь в небольших РКИ. Поскольку БАБ обладают также отчетливым антиангинальным действием, их назначение считают необходимым всем больным с ИБС, не имеющим противопоказаний к их назначению.

8.1.5.3. Хроническая сердечная недостаточность

Положительное влияние БАБ на смертность больных с хронической сердечной недостаточностью оказалось столь очевидным, что их назначение считается обязательным (при отсутствии противопоказаний) у всех больных стабильной легкой, среднетяжелой и тяжелой сердечной недостаточностью, связанной с ишемической и неишемической кардиомиопатией и сопровождающейся снижением фракции выброса левого желудочка. При отсутствии противопоказаний их применяют в сочетании со стандартными средствами, включая диуретики и ингибиторы АПФ. Как и в случае с ингибиторами АПФ, БАБ следует стремиться назначать в так называемых целевых дозах.

Далеко не все препараты этого класса доказали способность влиять на прогноз жизни больных. Препаратами с доказанным действием считаются бисопролол, карведилол и метопролола сукцинат. Несколько менее убедительны данные в отношении небиволола, поэтому применение этого препарата ограничивают пожилыми больными (старше 70 лет), поскольку именно у таких больных было продемонстрировано его благоприятное действие (исследование SENIORS).

8.1.5.4. Артериальная гипертензия

БАБ в качестве АГП использовались в многочисленных РКИ. В них эффективность БАБ в отношении предупреждения осложнений АГ либо не уступала таковой у диуретиков (исследования MRC, IPPPSH, HAPPHY), либо даже превосходила ее (исследование MAPHY). Лишь в исследовании MRC Old БАБ (атенолол) оказали существенно меньшее влияние на вероятность возникновения мозгового инсульта и коронарных событий, чем диуретики.

В исследование STOP-Hypertension 2 показано, что БАБ и диуретики не уступали по влиянию на смертность и вероятность осложнений АГ антагонистам кальция и ингибиторам АПФ. После того, как БАБ доказали свою эффективность в лечении АГ, их в крупных РКИ стали использовали в основном как препараты сравнения (исследования LIFE, INVEST, NORDIL, ASCOT, во всех этих

исследованиях в качестве БАБ использовался атенолол). Из всех перечисленных выше исследований лишь в первом были выявлены явные преимущества АРА лозартана перед БАБ во влиянии на первичную конечную точку: в исследовании LIFE было показано, что БАБ атенолол, вызывая такое же, как и антагонист рецепторов ангиотензина лозартан, снижение АД, существенно уступал последнему во влиянии на вероятность осложнений АГ: сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта (комбинированная первичная конечная точка). Исследование LIFE проводилось у селективной группы больных с четкими признаками гипертрофии левого желудочка, и его результаты вряд ли могут быть распространены на всю популяцию больных АГ.

В исследованиях INVEST и NORDIL БАБ оказывали такое же влияние на вероятность сердечно-сосудистых осложнений как и препараты сравнения (в первом случае верапамил, во втором случае дилтиазем). Однако после получения результатов исследования ASCOT-BPLA появились основания утверждать, что длительная терапия, основанная на дигидропиридиновом антагонисте кальция амлодипине (с возможным добавлением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла), имеет преимущества в отношении влияния на осложнения АГ (в первую очередь развития сахарного диабета) по сравнению с терапией, основанной на БАБ (с возможным добавлением тиазидного диуретика), хотя во влиянии на первичную конечную точку (смерть от ИБС или развитие нефатального инфаркта миокарда) они достоверно не уступали препаратам сравнения, а все преимущества терапии амлодипином в комбинации с периндоприлом доказываются исходя из их влияния на вторичные конечные точки.

Проведенные мета-анализы по-разному оценили роль БАБ в предупреждении осложнений АГ. Если в одних БАБ однозначно не отличались от других АГП по влиянию на вероятность осложнений АГ, то в других БАБ, не отличаясь от прочих АГП по влиянию на общую смертность, уступали им во влиянии на вероятность развития мозгового инсульта (однако при этом БАБ превосходили плацебо).

С самого начала применения ББ в клинике было обращено внимание на возможность их неблагоприятного влияния на некоторые показатели метаболизма, в первую очередь на обмен глюкозы и обмен липидов. Эти данные получили подтверждение в ряде РКИ, а также в результатах мета-анализа (22 РКИ у 143 153 больных АГ без признаков сахарного диабета при включении в исследование), который подтвердил, что в сравнении с другими АГП и плацебо, БАБ существенно увеличивают вероятность развития новых случаев СД, однако в меньшей степени при сравнении с диуретиками.

Современные КР продолжают рассматривать БАБ в качестве основных АГП, а дополнительными показаниями к их назначению являются наличие стенокардии напряжения, перенесенного инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, тахикардии, глаукомы, беременности. В противопоказания же к назначению БАБ КР добавили метаболический синдром или его отдельные компоненты, если они значительно выражены.

8.1.5.5. Сахарный диабет

В исследовании UKPDS, как отмечалось выше, атенолол, добавляемый к терапии больных с сахарным диабетом, не уступал каптоприлу во влиянии на вероятность осложнений. Современные КР, однако, не рассматривают ББ как препараты первой линии для назначения больным с сахарным диабетом.

В исследовании GEMINI сравнивали влияние двух БАБ – карведилола (БАБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами) и метопролола тартрата на суррогатные конечные точки, в первую очередь показатели углеводного обмена и ряд других метаболических показателей. Оказалось, что карведилол в отличие от метопролола не ухудшал контроль гликемии, не вызывал отрицательных сдвигов в метаболизме липидов и не способствовал повышению массы тела.

В отдельных РКИ и в ряде мета-анализов доказано, что БАБ хуже, чем другие антигипертензивные препараты, предупреждают появление новых случаев сахарного диабета у больных с повышенным риском его развития, в первую очередь у лиц с метаболическим синдромом и значительно выраженными отдельными его компонентами (в первую очередь ожирением). Поэтому последние КР не рекомендуют использовать БАБ в качестве основной терапии у таких больных. В КР отмечается, однако, что БАБ с вазодилатирующим действием (карведилол и небиволол) могут быть лишены отрицательных метаболических свойств, однако этот факт никак не подтвержден в крупных длительных РКИ.

Недавно закончившиеся многоцентровые рандомизированные российские исследования (правда, относительно кратковременные) подтверждают отсутствие у карведилола отрицательного метаболического действия. Исследование АККОРД продемонстрировало, что карведилол, добавляемый к стандартной терапии АГ (длительность лечения составила 24 недели), не оказывал отрицательного влияния на уровень глюкозы и липидов. В исследовании КАМЕЛИЯ было показано, что у таких же больных карведилол (назначавшийся в виде дженерика ведикардола) вызывал такое же, как и метопролола тартрат, снижение АД, но в отличие от последнего не влиял на массу тела, уровень глюкозы, липидов, креатинина и мочевой кислоты.

8.1.6. Диуретики

8.1.6.1. Артериальная гипертония

Диуретики были одними из первых препаратов, доказавших возможность улучшения прогноза жизни у больных с АГ. В дальнейшем они многократно использовались в самых различных РКИ, либо в качестве препаратов сравнения, либо в качестве препаратов, добавляемых к другим АГП при недостаточном эффекте. В исследовании ALLHAT хлорталидон ничем не уступал во влиянии на вероятность осложнений ИБС ингибитору АПФ лизиноприлу и антагонисту кальция амлодипину. В исследовании ACCOMPLISH комбинация ингибитора АПФ беназеприла с диуретиком достовер-

но хуже предотвращала вероятность основных сердечно-сосудистых осложнений, чем комбинация бенazeприла с амлодипином.

Различные мета-анализы выявляли либо одинаковую эффективность диуретиков с другими АГП, либо даже их преимущества. Современные КР дополнительными показаниями к назначению диуретиков при АГ считают в первую очередь изолированную систолическую АГ и пожилой возраст больных.

8.1.6.2. Сердечная недостаточность

РКИ по изучению влияния диуретиков на прогноз жизни больных с сердечной недостаточностью фактически не проводилось. Современные КР рассматривают диуретики как почти обязательный компонент терапии таких больных, в первую очередь из-за их отчетливого положительного влияния на выраженность симптомов заболевания.

В исследовании RALES было показано, что добавление спиронолактона к терапии ингибиторами АПФ и диуретиками существенно улучшало прогноз жизни больных.

8.1.6.3. Вторичная профилактика инсульта

В исследовании PROGRESS было показано, что при совместном применении периндоприла и индапамида частота повторного мозгового инсульта существенно снижалась в сравнении с плацебо. Анализ показал, что этот эффект в первую очередь был обусловлен именно индапамидом.

8.1.7. Антагонисты кальция

8.1.7.1. Острый инфаркт миокарда

Попытки использовать короткодействующие препараты нифедипина при нестабильной стенокардии или в острой стадии инфаркта миокарда (исследования HINT, SPRINT-1, SPRINT-2) показали возможность увеличения смертности больных, поэтому все дигидропиридиновые антагонисты кальция считаются противопоказанными в острой стадии инфаркта миокарда. Назначение верапамила (исследования DAVIT II) и дилтиазема (исследование MDPIT) продемонстрировали способность этих препаратов снижать вероятность повторного инфаркта миокарда у больных без выраженных нарушений функции левого желудочка, поэтому их назначение считается альтернативой терапии БАБ в тех случаях, когда БАБ противопоказаны. Использование любых антагонистов кальция при остром инфаркте миокарда и наличии признаков сердечной недостаточности считается противопоказанным.

8.1.7.2. Стабильная стенокардия напряжения

Все антагонисты кальция обладают отчетливым антиангинальным и антиишемическим действием. Попытка доказать влияние антагонистов кальция (нифедипина-ГИТС) на прогноз заболевания была изучена лишь в одном крупном РКИ

(ACTION), однако существенного влияния на вероятность сердечно-сосудистых осложнений при этом выявлено не было.

8.1.7.3. Хроническая сердечная недостаточность

Антагонисты кальция (любые) традиционно считались противопоказанными при хронической сердечной недостаточности исходя из механизма их действия. Однако в исследовании PRAISE было выявлено даже положительное влияние добавления амлодипина к терапии больных с выраженной хронической сердечной недостаточностью на показатели смертности. По-видимому, только амлодипин при необходимости может использоваться у таких больных, назначения любых других антагонистов кальция следует избегать.

8.1.7.4. Артериальная гипертензия

Современные антагонисты кальция пролонгированного действия использовались в многочисленных РКИ. При сравнении с плацебо антагонисты кальция (из группы дигидропиридинов) продемонстрировали отчетливое положительное влияние на вероятность сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь мозгового инсульта (исследования STONE, Syst-EUR и др.). При сравнении с другими АГП антагонисты кальция почти всегда демонстрировали сходную с другими АГП эффективность в отношении предупреждения осложнений АГ (исследования STOP-2, NORDIL, ALLHAT, INVEST, INSIGHT), а в некоторых случаях обладали и некоторыми преимуществами (исследования VALUE, ASCOT-BPLA) перед другими АГП. В исследовании MOSES дигидропиридиноый антагонист кальция нитрендипин менее эффективно, чем АРА эпросартан, предупреждал сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших мозговой инсульт. В исследовании ACCOMPLISH комбинация ИАПФ бенazeприла с амлодипином достоверно лучше предупреждала возникновение сердечно-сосудистых осложнений, чем комбинация бенazeприла с диуретиком.

Современные рекомендации по лечению АГ считают дополнительными показаниями к использованию дигидропиридиновых антагонистов кальция как препаратов первой линии изолированную систолическую АГ, наличие стенокардии, гипертрофии левого желудочка, атеросклероз периферических артерий, беременность. Дополнительными показаниями к назначению недигидропиридиновых антагонистов кальция считают наличие стенокардии, атеросклероз периферических артерий, суправентрикулярные нарушения ритма.

8.1.8. Нитраты

Нитраты обладают отчетливым антиангинальным и антиишемическим действием при ИБС. Однако попытки доказать их способность улучшать прогноз жизни больных, перенесших инфаркт миокарда, не дали результата (исследования ISIS-4, GISSI-3), хотя в исследовании GISSI-3 наибольший эффект в отношении снижения смертности был выявлен при комбинации каптоприла и нитратов (по сравнению с назначе-

нием только каптоприла), однако при этом различия оказались статистически незначимыми. Изучения влияния нитратов на прогноз жизни больных неосложненной ИБС не проводилось.

8.1.9. Прочие группы препаратов

8.1.9.1. Препараты метаболического действия

Назначение триметазидина в дополнение к обычной терапии в исследовании EMIP-FR, выполненном на 19725 больных с острым инфарктом миокарда, не влияло на частоту осложнений и смертность в течение 35 дней наблюдения.

8.1.9.2. Антиангинальные препараты различного механизма действия

Назначение никорандила, активатора калиевых каналов, (исследование IONA, более чем 5000 больных со стабильно протекающей ИБС) в дополнение к стандартной терапии таких больных способствовало небольшому, но статистически значимому снижению вероятности смерти, нефатального инфаркта миокарда или госпитализации в связи с грудными болями. Исследование IONA является фактически единственным, в котором удалось доказать положительное влияние антиангинальной терапии на прогноз ИБС.

9. Фармакоэкономический анализ

Правительства почти всех стран в определенной форме регулируют производство и распространение фармацевтической продукции. В ряде стран правительство компенсирует часть стоимости ЛС, выдаваемых по рецептам. Система субсидий требует составления перечня лекарственных средств, подлежащих субсидированию и ценовому контролю. Наиболее общим критерием для включения препаратов в такой перечень является их клиническая эффективность. В то же время экономическая оценка является необходимым условием для организации эффективного финансирования производства ЛС и функционирования всего фармацевтического рынка.

Государственные органы по ценообразованию последнее время перешли от задачи исключительно минимизировать затраты к оценке соотношения стоимости и эффективности лечения. Выбор оптимального ЛС зависит не только от его эффективности, но и от того, имеет ли оно преимущества перед другими. Фармакоэкономический анализ помогает сделать выбор лекарственного препарата более рациональным и эффективнее использовать выделяемые средства.

Решение вопроса о том, во что обходится пациенту, медицинскому учреждению и/или обществу желаемый результат лечения лежит в области экономики здравоохранения или фармакоэкономики. Экономическая оценка опирается на знание эффективности оцениваемых ЛС. Эта информация может быть получена на основе имеющихся клинических или эпидемиологических данных. Предпочтение отдается использованию результатов выборочных сравнительных клинических исследований, проводимых параллельно с экономической оценкой. При таких клинических исследованиях пациентам выборочно назначается один из альтернативных вариантов лечения. Объективные данные о состоянии здоровья пациентов собираются перед врачебным вмешательством и после него. Затем альтернативные ЛС сравниваются для выявления различий в их действии на состояние здоровья пациентов. Параллельно о пациентах этой группы можно собирать и экономическую информацию, что позволяет сравнить терапевтические и экономические последствия применения альтернативных ЛС.

Целью экономической оценки является определение относительной эффективности альтернативных путей лечения, поскольку, будучи ограни-

чены в средствах, мы должны выбирать лечение с максимально положительным результатом. То есть, если два варианта лечения эквивалентны по стоимости, то необходимо выбрать тот из них, который обеспечит лучшие результаты. Ценность такого подхода зависит от правильности выбора альтернативных способов лечения. При анализе новых технологий или видов лечения важно, чтобы была выбрана соответствующая база сравнения. При этом особенно важно, чтобы анализ нового средства проводился параллельно с применением наиболее подходящего в данной ситуации альтернативного ЛС, и чтобы альтернативное средство являлось наилучшим или наиболее часто используемым в текущей лечебной практике.

Различные виды затрат на лечение обычно группируются согласно сферам их возникновения.

Прямые издержки, связанные с медицинским обслуживанием: издержки, связанные с лечением (ЛС, процедуры, пребывание в больнице и т.д.) и издержки, связанные с побочными эффектами лечения.

Прямые издержки на персонал: транспортировка, обеспечение деятельности семейных врачей, медикаментозное лечение.

Прямые издержки, не связанные с медицинским обслуживанием: специальные издержки на обучение и социальное обеспечение.

Косвенные издержки: прирост или снижение производительности труда.

Наиболее легким является определение прямых затрат. Более сложным представляется учет непрямых затрат, таких как потеря дохода для семьи, снижение производительности для общества, ухудшение качества жизни и др.

Существуют различные подходы к определению критериев эффективности того или иного вида лечения – экономия денежных средств, увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества, а также получение прямой экономической прибыли.

Результаты медицинского обслуживания или последствия лечения могут быть также разбиты на категории.

Эффективность, измеряемая в натуральных единицах

- ☐ снижение артериального давления;
- ☐ сокращение времени лечения;
- ☐ сохраненные годы жизни;
- ☐ сохраненные жизни.

Полезность лекарственного средства, измеряемая в параметрах полезности

- сохраненные годы жизни (LYS – Life Years Saves);
- сохраненные годы качественной жизни (QALYs – quality adjusted life years);
- возвращенные годы полноценной жизни (QALYs – quality adjusted life years).

Прибыль, измеряемая в денежном выражении

Экономическая оценка ЛС, проводимая вместе с выборочными клиническими испытаниями, позволяет учесть многие факторы, ограничивающие сопоставимость данных, полученных при существующей практике лечения, не дает права надеяться на учет всех возможных факторов, которые могут оказать влияние на сделанные выводы.

На этапе оценки результатов фармакоэкономического анализа обычно применяются два главных сценария:

1. Одно из ЛС-претендентов дешевле и дает лучшие результаты, чем его конкурент. Такой претендент может рассматриваться как превосходящий конкурентов с экономической точки зрения.
2. Другое ЛС-претендент эффективнее, но дороже, чем его конкуренты. В таких случаях должны быть рассчитаны дополнительные расходы на достижение результата и дана оценка, адекватны ли дополнительные издержки этому результату. Это позволяет оценить оправданность дополнительных расходов на основании различий в клинической эффективности.

Если бы государство имело возможность выделять неограниченные средства на здравоохранение, то в фармакоэкономических исследованиях не было бы нужды. В этом случае можно было бы финансировать те методы лечения, которые приносят больше пользы, чем вреда, т.е. все эффективные вмешательства (термин «эффективность» предполагает не только пользу от лечения, но и вред от возможных побочных эффектов и осложнений). Однако на практике средства, выделяемые на здравоохранение, ограничены, их не хватает на финансирование всех эффективных методов лечения.

Цель фармакоэкономических исследований – выявить методы лечения и ЛС, которые приносят максимальную совокупную пользу на единицу затрат.

На практике фармакоэкономическая оценка нередко ограничивается сопоставлением стоимости лекарственных препаратов, в то время как их эффективность и безопасность не учитываются. Однако, такой подход не позволяет получить реальные представления об экономических аспектах лечения. Так, применение более дорогих, но и более эффективных лекарственных средств может привести к снижению общих расходов на лечение. Это может достигаться за счет быстрого выздоровления, уменьшения частоты рецидивов, сокращения сроков госпитализации, устранения необходимости в оперативных вмешательствах и т.п. В итоге большие расходы на приобретение препарата оказываются оправданными. Однако

зачастую новый препарат оказывается дороже уже существующих препаратов, но не обладает серьезными преимуществами с точки зрения эффективности и безопасности. В этом случае увеличение затрат на лечение при его широком применении, не оправдано.

Роль фармакоэкономических исследований сводится к тому, чтобы предоставлять объективную информацию регулятивным органам, принимающим решение, а не заменять сам процесс принятия решений.

Ниже перечислены ситуации, в которых фармакоэкономические исследования могут оказаться полезными.

Региональные органы здравоохранения, лечебные учреждения, страховые компании могут использовать фармакоэкономические данные при подготовке формуляров лекарственных препаратов, а также при определении доли затрат на данное ЛС, которые они готовы оплатить.

Врачи должны учитывать не только эффективность альтернативных методов лечения, но и их затратную эффективность (т.е. соотношение затраты/эффективность). Эта информация может быть отражена в стандартах и протоколах по лечению тех или иных заболеваний.

Необходимо непрерывно отслеживать «работу» ЛС на практике, постоянно пополнять информацию о нем (фармакоэкономические данные, сведения о неожиданных эффектах, как полезных, так и побочных, и т.п.). Эти данные могут быть использованы для внесения определенных корректив в цены, формуляры ЛС и клинические рекомендации. Как фармацевтические компании, так и органы здравоохранения могут воспользоваться результатами фармакоэкономических исследований при установлении цены на лекарственный препарат, которая реально и понятно обоснована.

Выделяют пять основных методов фармакоэкономических исследований:

- 1) **Анализ минимизации затрат (cost-minimization)** проводят в тех случаях, когда исследуемый лекарственный препарат и препараты сравнения обладают одинаковой эффективностью и безопасностью. В этом случае достаточно определить затраты на альтернативные варианты лечения.
- 2) **Анализ затраты-последствия (cost-containment)** подразумевает, что все затраты на сравниваемые методы лечения и их результаты анализируются по отдельным «графам», например, затраты на лекарства, госпитализацию, труд медицинского персонала, число осложнений, которых удалось избежать, легкие и тяжелые нежелательные явления и т.д. Он предполагает минимум допущений, однако использование его результатов представляет большие трудности для пользователя.
- 3) **Анализ затратной эффективности (cost-effectiveness)** предполагает сопоставление дополнительной стоимости вмешательства (прироста затрат в сравнении с альтернативным методом лечения) и дополнительного эффекта. Эффект выражают не в денежных единицах, а в последствиях

ние и другие области экономики (например, в образование).

Если сравниваемые препараты обладают одинаковой эффективностью и безопасностью, то достаточно анализа минимизации затрат. В других случаях проводят анализ затрат-последствий в сочетании со следующими методами анализа – эффективности затрат, полезности затрат и/или преимуществ затрат. При проведении широких сопоставлений предпочтительно использование методов анализа полезности или преимуществ затрат. Для каждой категории болезней должны быть согласованы стандартные результаты лечения, которые могли бы быть использованы для анализа затраты-последствия, минимизации затрат и затратной эффективности. Целесообразно пользоваться разными методами и представлять максимум информации.

В России зарегистрировано большое число лекарственных препаратов, в т.ч. дженериков, используемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это затрудняет работу врача. В обычной клинической практике используются, выбранные эмпирически, два пути назначения лекарств с учетом их стоимости: либо рекомендуются дешевые лекарственные средства, либо, напротив, чрезвычайно дорогие. Но **соб**, ни другой путь не является оптимальным, **ность** как дешевым может оказаться препарат, не отвечающий мировым стандартам, а дорогой препарат, несмотря на хорошую эффективность и безопасность, может не иметь клинических преимуществ. Вследствие этого приходится искать «золотую середину». Условием объективного поиска являются данные фармакоэкономического анализа применения лекарственных средств.

5) **Анализ преимуществ затрат (cost-benefit)** выражает разницу в исходах лечения в назначения лекарств с учетом их стоимости: либо денежных единицах. Для примерной оценки рекомендуются дешевые лекарственные средства, либо, напротив, чрезвычайно дорогие. Но **соб** **условных оценок** и оценивают **готов-** ни тот, ни другой путь не является оптимальным, **ность** **платить (WTP)** за дополнительные так как дешевым может оказаться препарат, не преимущества, связанные с изучаемым ме- отвечающий мировым стандартам, а дорогой пре- тодом лечения. Анализ преимуществ затрат парат, несмотря на хорошую эффективность и обладает наиболее солидной теоретической безопасностью, может не иметь клинических пре- базой и является единственным методом имуществ. Вследствие этого приходится искать анализа, который позволяет не только срав- «золотую середину». Условием объективного по- нить лечебные вмешательства, но и соп- иска являются данные фармакоэкономического анализа применения лекарственных средств.

Приложения

Приложение 1

Таблица 5

Доказанность действия различных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при различных заболеваниях

Заболевания	Препараты
Артериальная гипертония (собственно антигипертензивный эффект)	Все представители класса
Хроническая сердечная недостаточность	эналаприл, каптоприл, лизиноприл
Острая стадия инфаркта миокарда (менее 2 суток)	каптоприл, лизиноприл, зофеноприл
Перенесенный инфаркт миокарда	каптоприл, эналаприл, лизиноприл, зофеноприл, рамиприл, трандолаприл
Хроническая ишемическая болезнь сердца	рамиприл, периндоприл

Таблица 6

Доказанность действия различных бета-блокаторов при различных заболеваниях

Заболевания	Препараты
Перенесенный инфаркт миокарда	Метопролол (любые лекарственные формы), карведилол, пропранолол.
Стабильная стенокардия напряжения (антиангинальное действие)	Все представители класса
Хроническая сердечная недостаточность	Метопролола сукцинат продленного действия, бисопролол, карведилол, небиволол*

* действие небиволола продемонстрировано лишь в 1 РКИ (уровень доказательства В).

Примеры рандомизированных контролируемых исследований по изучению клинической эквивалентности оригинальных препаратов и препаратов-дженериков.

Приложение 2

Пример исследования, выявившего неполную клиническую эквивалентность оригинального препарата и дженерика

Название: изучение клинической эквивалентности двух препаратов бисопролола у больных АГ I и II степени.

Протокол: Открытое, перекрестное, рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и переносимости двух препаратов бисопролола – оригинального Конкор (компания NYCOMED, Merck KGaA, Германия) и Бисогамма (компания WORWAG PHARMA GmbH&Co, Германия).

Материалы и методы: включены 32 больных (15 мужчин и 17 женщин) с АГ: 66% с АГ I ст. и 34% - II ст.; ср. возраст - 60 лет. Длительность АГ в среднем 17,9 лет. Большая часть пациентов имели средний и высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. После 2-х недельного периода отмены гипотензивной терапии («период отмывания») назначали 5 мг оригинального бисопролола или его дженерика. Последовательность назначения определялась путем рандомизации. Через 2 недели терапии при недостаточном антигипертензивном эффекте доза препарата увеличивалась до 10 мг/сут. При выраженной брадикардии (ЧСС < 55 уд/мин) или возникновении нарушений проводимости (АВ блокада 1-2 ст.) вместо увеличения дозы бисопролола добавляли 12,5-25 мг гидрохлортиазида (ГХТ). После окончания 1-го этапа пациенту отменяли на 2 недели исследуемые препараты, после чего начинался 2-й этап исследования.

Результаты:

Две недели терапии оригинальным бисопрололом и его дженериком приводили к достоверному снижению САД, ДАД и ЧСС (АД = $18,8 \pm 8,9/8,5 \pm 8,6$ мм рт.ст. и $10,1 \pm 10,3/7,1 \pm 7,2$ мм рт.ст. и ЧСС = $9,9 \pm 13,7$ и $9,3 \pm 9,4$ уд/мин соответственно). Целевого уровня САД достигли 62,5% больных

в группе Конкора и 43,7% в группе Бисогаммы, ДАД - 71,9% и 62,5%, соответственно.

При приеме увеличенной дозы бисопролола или при добавлении ГХТ отмечалась тенденция к дополнительному снижению уровня АД в группе Конкора - САД на $5,1 \pm 7,4$ мм рт.ст. ($p < 0,09$) и Бисогаммы - САД на $5,2 \pm 7,9$ мм рт.ст. ($p < 0,06$). После 4-х недель терапии целевого уровня САД достигли 90,1% больных в группе оригинального бисопролола и 75% в группе дженерика; ДАД - 96,9% и 84,4% соответственно.

Монотерапия Конкором оказалась эффективна в 84,4% и Бисогаммой - в 62% случаев (для межгруппового различия $p < 0,05$). Целевого уровня САД и ДАД в результате 6 недель терапии достигли 96,9% больных в обеих группах.

Средняя доза оригинального бисопролола на завершающем визите составила 6,5 мг/сут, а генерического - 7,2 мг/сут. Различий в переносимости двух препаратов бисопролола выявлено не было.

Заключение

Таким образом, для обеспечения одинакового антигипертензивного эффекта в двух группах потребовались большие дозы бисопролола и ГХТ у больных, принимавших генерический препарат (достоверность различий по частоте назначения ГХТ и его средней дозы 0,04).

Проведенное сравнение двух препаратов бисопролола – оригинального и дженерика у больных АГ выявило большую эффективность первого при одинаковой их переносимости (Рис. 1).

Публикации: Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Шилова Е. В. «Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных АГ 1-2 ст.» Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2007 №3:15-21.

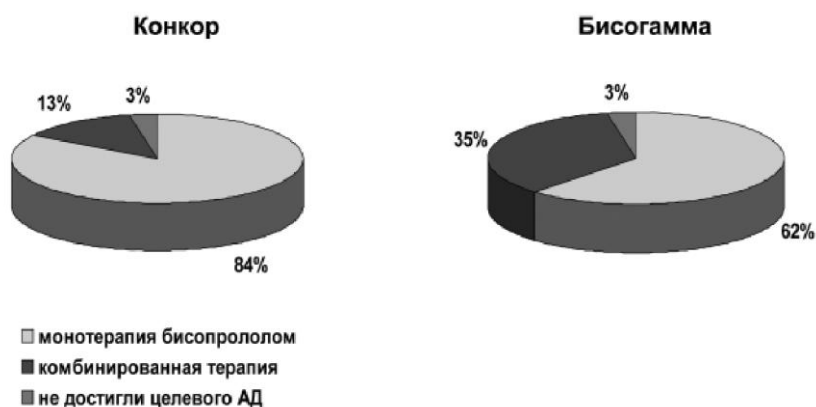


Рис.1. Частота достижения целевого уровня АД

Приложение 3

Пример исследования, выявившего клиническую эквивалентность оригинального препарата (в двух лекарственных формах) и препарата-дженерика

Название: Изучение терапевтической эквивалентности дженерика индапамида в сравнении с обычной и ретардированной лекарственной формой оригинального препарата у больных с артериальной гипертонией I-II степени.

Протокол: Открытое, перекрестное, рандомизированное исследование (см. схему) для сравнительной оценки терапевтической эквивалентности препарата Индап с оригинальным препаратом Арифон, представленного как в обычной, так и в ретардированной лекарственной форме.

Материал и методы: После периода отмены антигипертензивной терапии продолжительностью до 14 дней пациенту назначался один из изучаемых препаратов: либо Индап 2,5 мг/сут, либо Арифон 2,5 мг/сут, либо Арифон ретард 1,5 мг/сут, порядок назначения препаратов определялся путем рандомизации. Если через 3 недели регистрировалось АД выше 140/90 мм рт.ст. к терапии добавлялся лизиноприл в дозе 10 мг/сут. Следующий визит проводился через 3 недели. На каждом визите оценивалась эффективность и переносимость терапии. После очередного периода отмены антигипертензивной терапии проводился второй аналогичный курс уже с другим изучаемым препаратом индапамида, который также определялся рандомизацией. Все визиты в клинику и процедуры осуществлялись по аналогичной схеме. Рандомизация была проведена таким образом, что все пациенты прошли лечение Индапом, препаратом сравнения у одной половины пациентов был Арифон, а у другой – Арифон ретард. Было включено 64 пациента: из них - 17 (26,6%) мужчин и 47 (73,4%) женщин, средний возраст составил $57,8 \pm 9,8$ года. Группы пациентов, сформированные на основании проведенной рандомизации, были сопоставимы по основным демографическим и клиническим показателям.

Результаты: Через три недели терапии изучаемыми препаратами индапамида отмечалось достоверное снижение как САД, так и ДАД, различия между группами были недостоверными. Добавление ингибитора АПФ лизиноприла в дозе 10 мг/сут приводило к дополнительному снижению АД. В среднем отмечалась тенденция к более выраженному эффекту Арифона, однако различия между всеми препаратами индапамида были статистически не значимыми. В ходе исследования заметного влияния препаратов на ЧСС выявлено не было. Индивидуальный анализ (достижение целевых цифр АД) выявил тенденцию к более выраженному эффекту Арифона в сравнении с Арифоном ретард и Индапом, при этом различия между препаратами не носили статистически значимого характера (таблица 1). Все зарегистрированные во время исследования побочные явления перечислены в таблице 2. Достоверных отличий в отношении регистрации побочных явлений и, следовательно, переносимости и безопасности терапии изучаемыми препаратами индапамида выявлено не было ($p > 0,05$).

Заключение

Результаты данного исследования показали, что достоверных различий в антигипертензивном эффекте трех исследуемых препаратов (Индап, Арифон, Арифон ретард) не было выявлено. Достоверных отличий в регистрации побочных явлений и, следовательно, переносимости и безопасности терапии изучаемыми препаратами индапамида выявлено не было ($p > 0,05$).

Публикации: Кутишенко Н.П., Якусевич В.В., Деев А.Д., Марцевич С.Ю. Оценка терапевтической эквивалентности оригинального индапамида и индапамида – дженерика у больных артериальной гипертонией с помощью рандомизированного, перекрестного исследования. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 2(3): с.26-30.

Таблица 1

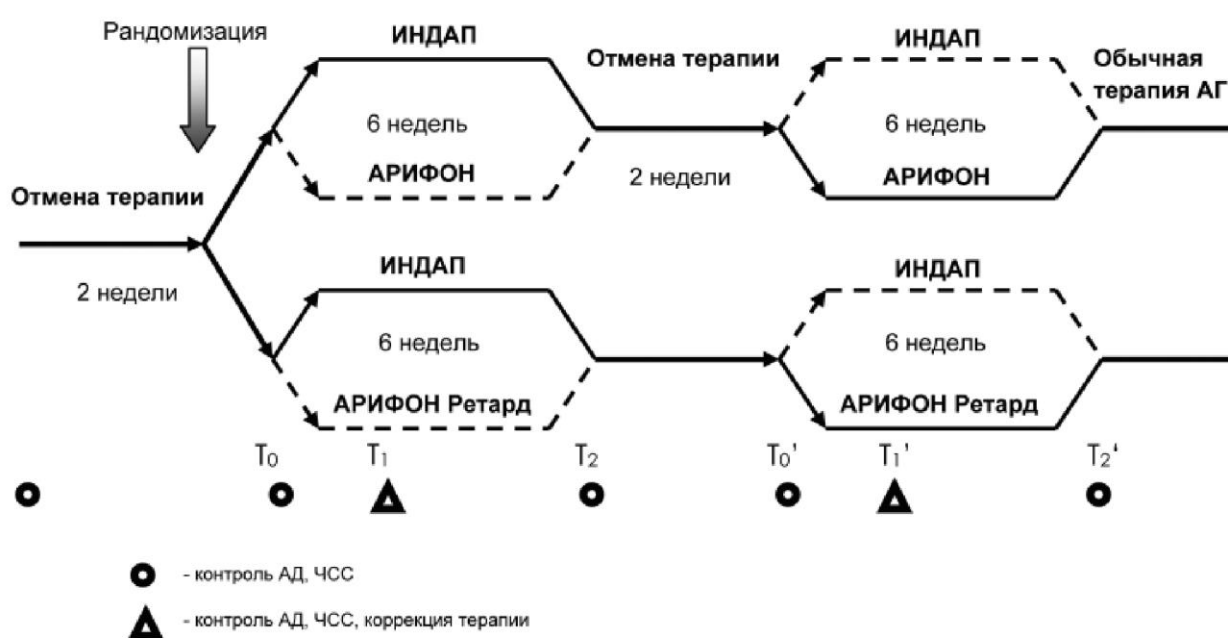
**Эффективность моно- и комбинированной терапии.
Достижение «целевого» уровня АД (%)**

препарат	Индап	Арифон	Арифон-ретард
Монотерапия	50,0	54,5	46,7
Комбинированная терапия	82,8	87,5	76,7

Таблица 2

Частота побочных явлений

Побочный эффект	Арифон (n=32)	Арифон -ретард (n=31)	Индап (n=62)
Тошнота			1
Рвота			1
Головокружение			2
Головная боль	1		1
Сердцебиение			2
Слабость			1
Сыпь	1		1
Сухость во рту		1	1
Снижение АД	1		
Диарея	1		
Дизурия		1	
ВСЕГО: 16	4 (12,5%)	2 (6,5%)	10 (16,1%)



Приложение 4

Пример исследования , позволившего сопоставить данные фармакокинетики и клинические данные оригинального препарата и дженерика

Название: изучение клинической и фармакокинетической эквивалентности оригинального и дженерического препаратов карведилола у больных артериальной гипертонией I-II степени.

Протокол: двойное-слепое, рандомизированное, перекрестное исследование по изучению клинической и фармакокинетической эквивалентности оригинального препарата карведилола (Дилатренд, «Хоффманн - Ля Рош», Швейцария) и его дженерика (Ведикардол, ОАО «Синтез», Россия) у больных АГ I-II степени.

Материалы и методы: В исследование включено 30 пациентов (8 мужчин и 22 женщины) с АГ I ст. (3,3%), с АГ II ст. (96,7%) в возрасте от 34 до 83 лет (ср. возраст - 57 лет). После 2-х недельной отмены гипотензивной терапии назначали оригинальный карведилол или его дженерик в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки. При недостаточном антигипертензивном эффекте через 2 недели дозу препарата увеличивали до 25 мг 2 раза в сутки. При неэффективности монотерапии добавляли гидрохлортиазид 25 мг в сутки. Продолжительность курса - 6 недель. Через 2 недели после отмены первого изучаемого препарата проводился второй аналогичный курс терапии с другим изучаемым препаратом. На всех визитах непосредственно перед приемом и через 2 часа после приема препарата измеряли АД и ЧСС, проводили забор крови для определения концентрации карведилола в плазме крови. Концентрацию карведилола определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентным детектированием.

Результаты : Завершили исследование - 20 пациентов, выбыли из исследования - 10 пациентов (7 - по поводу нежелательных явлений (НЯ), 3 - из-за нарушения протокола/отказа). Оба препарата создают одинаковый уровень лекарственного вещества в крови больных, обеспечивающий достоверное снижение АД по сравнению с исходными значениями. Целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) после 6 недель терапии достигли 80% пациентов в группе Ведикардола и 75% пациентов в группе Дилатренда, добавление гидрохлортиазида потребовалось у 30% больных, принимавших Ведикардол и у 25%, принимавших Дилатренд. Влияние на ЧСС было более выраженным у Дилатренда по сравнению с Ведикардомом, однако отрицательный хронотропный эффект обоих изучаемых препаратов был незначительным. По частоте и выраженности НЯ препараты значимо не отличались.

Заключение

Таким образом, исследование показало, что Ведикардол помимо фармакокинетической эквивалентности терапевтически эквивалентен оригинальному препарату Дилатренд.

Публикации: Е.И. Бамбышева, С.Н. Толпыгина, Д.Ф. Гуранда, И.Е. Колтунов, В.Г. Белолипецкая, С.Ю. Марцевич. РФК 2008, №3:39-44. Изучение клинической и фармакокинетической эквивалентности оригинального и генерического препаратов карведилола у больных артериальной гипертензией 1-2ст.

Таблица 1

Динамика концентрации карведилола в плазме крови на фоне приема карведилола, $M \pm Std$ (в скобках средняя доза препарата на визите, $n=20$)

До приема препарата			Через 2 ч после приема препарата		
2 недели	4 недели	6 недель	2 недели	4 недели	6 недель
концентрация карведилола при приеме Ведикардола (нг/мл)					
$8,5 \pm 5,7$ (12,5)	$12,3 \pm 12,8$ (20,0)	$12,0 \pm 9,5$ (20,6)	$16,1 \pm 11,3$	$19,5 \pm 16,4$	$22,3 \pm 26,9$
концентрация карведилола при приеме Дилатренда (нг/мл)					
$7,7 \pm 6,2$ (12,5)	$9,5 \pm 8,8$ (19,4)	$13,5 \pm 14,1$ (20,0)	$23,0 \pm 22,4$	$32,6 \pm 28,4$	$18,4 \pm 17,8$

Таблица 2

Средние значения АД до и через 2 часа после приема очередной дозы препарата, $M \pm Std$ ($n=20$)

АД, мм рт.ст.	Ведикардол				Дилатренд			
	исходно	2 недели	4 недели	6 недель	исходно	2 недели	4 недели	6 недель
САД до приема	$151,0 \pm 11,7$	$142,4 \pm 14,0$ *	$137,0 \pm 12,5$ *	$133,3 \pm 10,9$ *	$153,3 \pm 12,1$	$142,7 \pm 13,9$ *	$139,0 \pm 14,1$	$132,6 \pm 9,1$ *
САД через 2ч	$135,2 \pm 14,8$ ^	$129,6 \pm 11,6$ ^	$126,4 \pm 11,4$ ^	$124,8 \pm 9,6$ ^	$136,3 \pm 14,4$ ^	$132,2 \pm 11,1$	$125,4 \pm 10,1$ *	$124,3 \pm 6,6$ *
ДАД до приема	$92,2 \pm 6,8$	$89,3 \pm 11,2$	$87,1 \pm 8,8$ *	$83,8 \pm 9,6$ *	$92,0 \pm 8,4$	$88,3 \pm 9,0$ *	$85,4 \pm 10,6$ *	$82,0 \pm 7,6$ *
ДАД через 2ч	$83,7 \pm 8,1$ ^	$81,3 \pm 9,5$	$79,5 \pm 8,1$ ^	$79,2 \pm 6,8$	$85,1 \pm 10,0$ ^	$82,2 \pm 10,1$ ^	$78,2 \pm 9,3$ ^*	$78,0 \pm 8,1$ ^*

(* - $p < 0,05$ в сравнении с исходным значением до начала активного лечения,

^ - $p < 0,01$ в сравнении со значением до приема очередной дозы на соответствующем визите)

Таблица 3

Средние значения ЧСС до и через 2 часа после приема очередной дозы препарата на фоне терапии, $M \pm Std$ ($n=20$)

ЧСС, уд/мин	Ведикардол				Дилатренд			
	исходно	2 недели	4 недели	6 недель	исходно	2 недели	4 недели	6 недель
ЧСС до приема	$71,0 \pm 8,2$	$67,9 \pm 9,0$	$67,6 \pm 7,4$	$68,1 \pm 8,1$	$74,6 \pm 11,7$	$71,2 \pm 9,4$	$69,3 \pm 9,5$ *	$67,1 \pm 7,5$ *
ЧСС через 2ч	$69,8 \pm 6,9$	$65,5 \pm 9,5$ ^	$65,6 \pm 7,1$ *	$67,1 \pm 8,6$	$74,6 \pm 10,9$	$67,9 \pm 9,9$ *^	$66,4 \pm 7,7$ *	$65,7 \pm 7,9$ *^

(* - $p < 0,01$ в сравнении с исходным значением до начала активного лечения,

^ - $p < 0,05$ в сравнении со значением до приема очередной дозы на соответствующем визите)

Приложение 5

Пример исследования, выявившего при клинической эквивалентности несоответствие по безопасности оригинального препарата и дженерика

Название: Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлоротиазида у больных артериальной гипертонией I и II степени.

Протокол: Рандомизированное, открытое, перекрестное исследование по изучению эффективности и безопасности нового комбинированного препарата «Рениприла ГТ», содержащего эналаприла малеат и гидрохлоротиазид, в сравнении с оригинальным комбинированным препаратом с теми же действующими веществами «Ко-ренитеком».

Материал и методы: в исследовании участвовало 30 человек – 11 мужчин и 19 женщин, страдающих АГ I и II степени. Перед началом исследования всем пациентам отменялась ранее используемая гипотензивная терапия на 10-14 дней. Каждый из пациентов поочередно проходил 6-недельное лечение Рениприлом ГТ (РГ) и Ко-ренитеком (КР). Эффективность гипотензивной терапии оценивалась во время визитов к врачу каждые 2 недели на протяжении всего исследования. В течение первых двух недель пациенты лечились РГ в дозе 10/12,5 мг/сут, а Ко-ренитеком в дозе 10/6,25 мг/сут. В течение следующих двух недель дозы препаратов удваивались, если не достигался целевой уровень АД (<140/90 мм рт ст). При неэффективности удвоенных доз к терапии добавлялся Атенолол в дозе 25 мг/сут. После 6-недельного лечения первым рандомизированным препаратом гипотензивная терапия отменялась на 7-14 дней и проводился второй курс терапии с другим изучаемым препаратом.

Результаты: После 6-ти недельной терапии РГ средний уровень систолического АД (САД) снизился на 21,8 мм рт ст по сравнению с исходным, после 6-недельной терапии КР – на 23,8 мм рт ст. Средний уровень диастолического АД (ДАД) снизился на 10,8 и 13,5 мм рт ст соответственно (различия между препаратами по влиянию на АД статистически незначимы). При комбинированном лечении с использованием РГ у 74% пациентов с АГ удалось достичь целевого уровня АД, при применении комбинированной терапии с КР снижение АД <140/90 мм рт ст наблюдалось у 64% больных (табл. 1). Во время лечения РГ зарегистрировано больше побочных эффектов, чем при приеме КР ($p=0,03$), однако большинство из них были слабой или умеренной степени выраженности (табл. 2).

Заключение

Комбинированный препарат эналаприла малеата и гидрохлоротиазида – Рениприл ГТ является эффективным гипотензивным препаратом, обладающий всеми преимуществами комбинированных препаратов и не уступающий по эффективности оригинальному препарату с аналогичными компонентами – Ко-Ренитеку. Выявлено некоторое несоответствие дженерика оригинальному препарату по профилю безопасности.

Публикации: Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и соавт. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлоротиазида: «Рениприла ГТ» и «Ко-ренитека» у больных мягкой и умеренной АГ. Рациональная фармакотерапия в кардиологии; 2005; 3:29-34.

Таблица 1

Оценка эффективности препаратов по достижению целевого АД

	Число пациентов, достигших целевого уровня АД			Число больных, не достигших целевого АД
	Визит 2 нед	Визит 4 нед	Визит 6 нед	
Рениприл ГТ	11 (41%)	+5 (18,5 %) (всего 16 (59,5%))	+4 (14,5%) (всего 20 (74%))	7 (26%)
Ко-ренитек	4 (14%)	+8 (29%) (всего 12 (43%))	+6 (21%) (всего 18 (64%))	10 (36%)

Таблица 2

Побочные эффекты исследуемых препаратов

Побочные эффекты	Рениприл ГТ	Ко-ренитек
Кашель	5	2
Артериальная гипотония	1	1
Аллергический дерматит	3	0
Всего случаев:	9	3

Приложение 6

Пример исследования, позволившего определить соотношение эффективных доз оригинального препарата и дженерика

Название: изучение клинической эквивалентности препаратов эналаприла у больных артериальной гипертонией I-II степени.

Протокол: открытое перекрестное рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и переносимости двух препаратов эналаприла – препарата Энам (Е) (эналаприл производства компании Dr.Reddy's) и Ренитек (R) (эналаприл производства компании Merck Sharp & Dohme Idea, Inc) у больных артериальной гипертонией.

Материал и методы: В исследовании приняли участие 46 пациентов. Каждый пациент прошел два курса лечения эналаприлом: препаратом Э и препаратом R. Продолжительность лечения каждым препаратом составила 4 недели, каждому курсу лечения предшествовал контрольный период, в течение которого больные не получали антигипертензивной терапии. Препараты назначались 2 раза в день (утром и вечером). Начальная доза эналаприла составляла 10 мг/сут (5 мг x 2 р/день). Контроль АД и ЧСС проводили исходно, а также через две и четыре недели терапии. При недостаточном гипотензивном эффекте дозу эналаприла увеличивали до 20 мг/сут (10 мг x 2 р/день).

Результаты: Через четыре недели терапии оба препарата приводили к достоверному снижению показателей как систолического АД (САД),

так и диастолического АД (ДАД). САД для R составила - 19,1, а для Е - 16,8 мм рт.ст. ($p < 0,001$ в обоих случаях), ДАД для R составила - 9,6, а для Е - 8,2 мм рт.ст. ($p < 0,001$ в обоих случаях). Отмечалась тенденция к более выраженному эффекту R, но различия между препаратами не были статистически значимыми (Рис. 3). Достижение целевого уровня АД (АД < 140/90 мм рт.ст.) было зарегистрировано у 25-ти пациентов на фоне лечения R и у 21 пациента на фоне лечения Е, различия между препаратами были не достоверными. Анализ доза-эффект показал, что для достижения равноценного снижения АД необходимо, чтобы доза Е была примерно в 1,5 раза больше дозы R (Рис.4). Количество зарегистрированных побочных эффектов на фоне приема обоих препаратов существенно не отличалось.

Заключение

Таким образом, исследование показало, что препарат Энам хорошо переносится, обладает сопоставимым с Ренитеком терапевтическим действием, однако для достижения равноценного антигипертензивного эффекта его доза должна быть несколько больше.

Публикации : Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Деев А.Д., Якусевич В.В. Изучение клинической эквивалентности двух препаратов эналаприла у больных артериальной гипертонией. Российский кардиологический журнал. 2005; 3: 68-71.

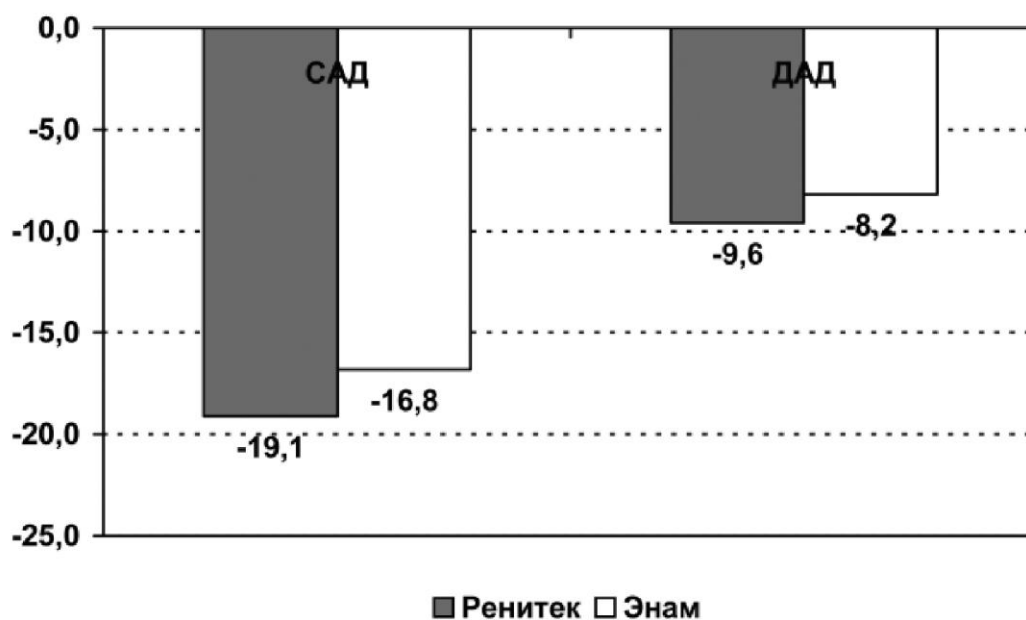


Рис 3. Изменение показателей САД и ДАД через четыре недели терапии (САД и ДАД)

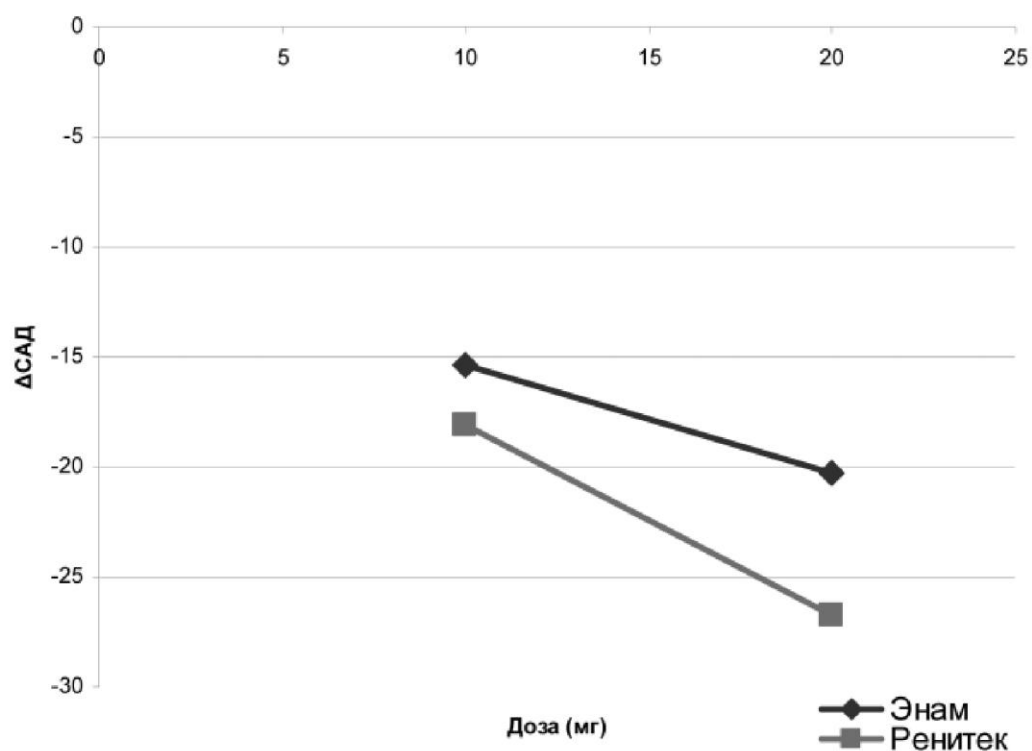


Рис. 4. Снижение САД в зависимости от препарата и его дозы

Приложение 7

ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ (НПР) ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Сообщение: ☐ первичное ☐ повторное (дата первичного _____)					
ВРАЧ или другое лицо, сообщающее о НПР ФИО: Должность и место работы: Адрес учреждения: Телефон: Подпись: _____ Дата: _____			ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ Инициалы: Лечение: ☐ амбулаторное ☐ стационарное № амбулаторной карты или истории болезни ____ Возраст: _____ Пол: ☐ М ☐ Ж Вес (кг): _____		
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС), предположительно вызвавшее НПР					
Международное непатентованное название (МНН)					
Торговое название (ТН)					
Производитель, страна					
Номер серии	Путь введения	Суточная доза	Дата начала терапии	Дата обнаружения ПД	Показание
			/ /	/ /	
ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС, принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному решению) Укажите « НЕТ », если других лекарств пациент не принимал					
МНН	ТН	Путь введения	Дата начала терапии	Дата прекращения терапии	Показание
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
НПР, предположительно связанные с приемом лекарственного средства					
Диагноз и/или симптомы:			Дата начала НПР: ____/____/____ Дата разрешения: ____/____/____		
Предпринятые меры: ☐ Без лечения ☐ Снижение дозы подозреваемого ЛС ☐ Лекарственная терапия ☐ Отмена подозреваемого ЛС ☐ Отмена сопутствующего лечения ☐ Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство)					
Дополнительная лекарственная терапия (если понадобилась)			1. 2. 3.		
Исход: ☐ выздоровление без последствий ☐ угроза жизни ☐ состояние без динамики ☐ смерть ☐ госпитализация или ее продление ☐ инвалидность ☐ рождение ребенка с врожденной аномалией ☐ не известно					
Значимая дополнительная информация, включая анамнестические данные, подозреваемые лекарственные взаимодействия. Для врожденных аномалий указать все другие ЛС, принимаемые во время беременности, а также дату последней менструации. Пожалуйста, приложите дополнительные страницы, если это необходимо.					

Приложение 8

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель
Министра здравоохранения
Российской Федерации
А.И.ВЯЛКОВ 19 января 2001
года

**ИНСТРУКЦИЯ ПО
СБОРУ ИНФОРМАЦИИ
О НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ, СРЕДСТВ ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК**

Введение

Оценка безопасности лекарственных средств является чрезвычайно важной проблемой для практической медицины.

Своевременное выявление неблагоприятных побочных реакций (НПР) лекарственных средств и проведение соответствующих мероприятий, направленных на их предупреждение, в значительной степени будут способствовать повышению качества проводимого лечения и позволят избежать развития тяжелых, иногда фатальных, побочных реакций лекарственной терапии.

Данная инструкция составлена в соответствии с требованиями Федерального закона "О лекарственных средствах", нормативных актов Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники Минздрава России, Научного Центра экспертизы и государственного контроля лекарств, а также рекомендациями Всемирной организации здравоохранения.

Инструкция предназначена для сотрудников региональных центров по регистрации и учету НПР лекарственных средств, а также для практикующих врачей и провизоров. Она разработана с целью предоставления унифицированной информации о выявленных НПР лекарственных средств, зарегистрированных в Российской Федерации.

Раздел 1.**Терминология**

Взаимодействие лекарственных средств - изменение характера, выраженности, продолжительности фармакологического эффекта при одновременном назначении нескольких лекарственных средств. Оно может быть фармацевтическим, фармакокинетическим, фармакодинамическим. Взаимодействие лекарственных средств может проявляться усилением или ослаблением основного фармакологического действия.

Лекарственные средства - вещества, применяемые для профилактики, диагностики,

лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, минералов, методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся также вещества растительного, животного или синтетического происхождения, обладающие фармакологической активностью и предназначенные для производства и изготовления лекарственных средств.

Международное непатентованное название лекарственного средства - название лекарственного средства, присвоенное ВОЗ, как правило, с учетом его химического строения и специфической фармакологической активности. Наряду с патентованным торговым названием международное непатентованное название обязательно указывается на упаковке или в инструкции по применению, что позволяет легко идентифицировать препарат.

Неблагоприятная побочная реакция - любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологической функции.

Серьезные неблагоприятные побочные реакции - любые неблагоприятные клинические проявления, которые вне зависимости от дозы лекарственного средства:

приводят к смерти; требуют госпитализации или ее продления; приводят к стойкой потере трудоспособности (инвалидности)

или стойкому снижению трудоспособности; являются врожденной аномалией/пороком развития.

Остальные неблагоприятные побочные реакции, не соответствующие приведенным критериям, рассматриваются как несерьезные.

Неожиданная побочная реакция - такая реакция, сведения о природе и тяжести кото-

рой отсутствуют в инструкции по применению препарата и ее не ожидают, т.е. речь идет о неизвестной реакции на препарат.

Раздел 2.

Характер представляемой информации в Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарств

Необходимо направлять информацию о неблагоприятных побочных реакциях (серьезных, несерьезных, неожиданных):

1. на лекарственные средства, зарегистрированные в Российской Федерации;
2. на препараты традиционной медицины;
3. на биологические активные добавки;
4. на плод при беременности и на новорожденных в период лактации;
5. возникших в результате злоупотребления лекарствами или развития зависимости к лекарственным средствам и развивающихся вследствие этого осложнений.

Сообщать следует:

- обо всех нежелательных побочных реакциях на новые лекарственные средства (новыми считаются препараты в течение 5 лет после их регистрации); о неожиданных побочных реакциях "старых препаратов"; о серьезных неблагоприятных побочных реакциях (см. раздел "Терминология") на все препараты;
- о неблагоприятных эффектах взаимодействия лекарственных средств; о неожиданных терапевтических эффектах (ранее неизвестных);
- о результатах наблюдений, в которых имеются четкие доказательства того, что препарат вызывает нежелательную побочную реакцию (например, развитие аналогичной реакции на повторное назначение препарата).

Помимо этого, следует сообщать об изменениях лабораторных показателей, развитии резистентности, последствиях передозировки (случайной или преднамеренной) лекарств.

Раздел 3.

Порядок представления информации

Информация о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств предоставляется от региональных центров (в тех регионах, где такие центры отсутствуют, информация может предоставляться от практических врачей и провизоров). Сотрудники региональных центров проводят первичный анализ представляемой от врачей и провизоров региона информации (при необходимости запрашивают дополнительные данные) и составляют предварительное заключение о причинно-следственной связи между развитием НПР и приемом лекарственного средства.

Сотрудники Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарств проводят тщательный анализ полученной информации и, с учетом имеющейся базы данных (включая

данные центра ВОЗ по мониторингу безопасности лекарств), формируют окончательное заключение о причинно-следственной связи между приемом препарата и развитием НПР. Результаты анализа заносятся в базу данных.

Для учета случаев неблагоприятных побочных реакций необходимо использовать специальную форму-извещение (см. приложение 7), которая распространяется среди медперсонала лечебного учреждения и работников аптек. Сообщения о нежелательных побочных реакциях могут направляться по факсу, электронной почте и другими доступными способами.

В случае выявления неожиданного терапевтического эффекта информация направляется в произвольной форме с обязательным указанием названия препарата, его суточной дозы и подробным описанием выявленного эффекта.

Раздел 4.

Сроки сообщения о неблагоприятных побочных реакциях

О серьезных неблагоприятных побочных реакциях, а также о неожиданных реакциях (см. раздел "Терминология") информация должна быть направлена в региональный центр как можно быстрее, но не позднее 3 календарных дней с того момента, как стало об этом известно врачу или провизору. В случае появления дополнительной информации (например, данных лабораторных методов исследований, результатов аутопсии и др.) она должна быть направлена не позднее последующих 3 календарных дней. Сотрудники регионального центра, проанализировав полученные данные, направляют информацию в Научный центр в течение 3 дней с момента ее получения.

В остальных случаях информация о нежелательных побочных реакциях, не соответствующих критериям "серьезные" или "неожиданные", направляется не позднее 15 календарных дней с того момента, как стало об этом известно.

Информация о неожиданном терапевтическом эффекте направляется не позднее 15 календарных дней, как стало об этом известно.

Информация направляется в Научный Центр экспертизы и государственного контроля лекарств Минздрава России по адресу: 103051, Москва, Петровский бульвар, 8. Факс: (+) 209-6858; 433-0292. Адрес электронной почты: vlad@med.pfu.edu.ru.

Руководитель Департамента
контроля качества,
эффективности, безопасности
лекарственных средств и
медицинской техники
Р.У.ХАБРИЕВ

Список литературы

- Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes; The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. London: Jul 2007. Vol. 28, Iss. 13; p. 1598 (63 pages).
- 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension; The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. London: Jun 2007. Vol. 28, Iss. 12; p. 1462 (75 pages).
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary; Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*. London: Oct 2007. Vol. 28, Iss. 19; p. 2375 (40 pages).
- Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary; The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. London: Jan 2007. Vol. 28, Iss. 1; p. 88 (49 pages).
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007 Sep;14 Suppl 2:S1-113.
- ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006 Sep;8(9):651-745.
- Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:761-781.
- Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006 Jun;27(11):1341-81.
- Expert consensus document on B-adrenergic receptor blockers: the Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:1341-1362.
- Expert consensus document on the Use of Antiplatelet Agents: the Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:166-181.
- Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors: the Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:1454-1470.
- Cabana M.D, Rand CS, Powe NR Why don't physicians follow clinical practice guidelines? *JAMA*, 1999; 282:1458-1465.
- Hart D Some reflections on how not to get bitten by clinical guideline *Heart*, 2002; 87:501-502.
- Jacobson PD Transforming clinical practice guidelines into legislative mandates *JAMA*, 2008; 299(2): 208-210.
- Woolf SH, Grol R, Hutchinson A at all Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines *BMJ* 1999; 18: 527-530.
- Woosley R. L., Flockhart D. A., Ray W. A., Griffin M. R., Avorn J. Evaluating Drugs after

- Their Approval for Clinical Use. N Engl J Med 1994; 330:1394-1395.
18. Woolf A., Litovitz T., Leape L. L. Reporting of Adverse Events. N Engl J Med 2003; 348:1410-1411
19. David A. Kessler, Janet L. Rose, Robert J. Temple, Renie Schapiro, and Joseph P. Griffin Therapeutic-Class Wars -- Drug Promotion in a Competitive Marketplace. N Engl J Med 1995; 332:1031-1033.
20. Buhler FR, Vasanen K, Watters JT, Bolli P. Impact of smoking on heart attacks, strokes, blood pressure control, drug dose, and quality of life aspects in the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension. Am Heart J, 1988;115: 282-8
21. Jafri S.M., Tilley B.C., Peters R. et al. Effect of cigarette smoking and propranolol in survivors of acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 1990; 65(5): 271-6
22. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. - М., «Издательство Медпрактика», 1996.
23. Каркищенко Н.Н. Фармакологические основы терапии. IMP – Медицина, Москва, 1996.
24. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Д.Ю. Методология проведения фармакоэкономических исследований. Укр. мед. журн. - 2002. - Т.IX/X, №5 (31). - С.59-72.
25. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). Под ред. П.А. Воробьева. М., 2000. - С.28-48.
26. Чурилин Ю.Ю. Типы и методы проведения научного анализа исходов. Качественная клиническая практика. - 2001. № 1: 65-75.
27. Авксентьева М.В., П.А. Воробьев, В.Б. Герасимов, С.Г. Горохова, С.А. Кобина. – Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармако-экономический анализ). - М.: «Ньюдиамед», 2000.
28. Ю.Б. Белоусов, Д.Ю. Белоусов, В.П. Комарова «Основы фармакоэкономических исследований». Учебное пособие. Москва, июнь 2000 г. Российское общество клинических исследователей.
29. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. Кардиология, 2007; 15(9):757-759
30. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шальнова С.А. Подбор эффективных доз селективных и неселективных бета-адреноблокаторов у курящих и некурящих больных стабильной стенокардией напряжения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 2: 43-8
31. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и соавт. Изменение показателей функции внешнего дыхания при лечении бета-адреноблокаторами у курящих и некурящих больных со стабильной стенокардией напряжения. Российский кардиологический журнал 2004; 2: 41-4
32. Савенков М.П., Данилова М.К., Иванов С.Н. Риск приема алкоголя больными артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2005.
33. Власов В.В. Современный процесс стандартизации в российской медицине Международный журнал медицинской практики, 2000; №2: 5-12.

Коллектив авторов выражает искреннюю благодарность д.м.н. проф. Ан.А. Александрову, д.м.н. проф. Э.Г. Волковой, кардиологу Т.А. Громовой, министру здравоохранения и социального развития Самарской области В.П. Куличенко, д.м.н. проф. Г.В. Матюшину, д.м.н. проф. С.Ю. Никулиной, д.м.н. проф. М.М. Петровой, к.м.н. А.Б. Плотникову, кардиологу Е.А. Гофман за высказанные конструктивные замечания в отношении «Рекомендаций по рациональной фармакотерапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями», которые были приняты во внимание при подготовке данного документа.