

# Улучшение качества жизни и прогноза у кардиологического больного: что дает рациональная фармакотерапия

Зав. кафедрой фармакологии и  
клинической фармакологии  
ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава  
России  
Н.В.Изможерова



Коморбидность (лат. со - приставка со-, вместе, morbus - болезнь)

- Сочетание двух или нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов, ни один из которых не является осложнением другого, если частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения

- **Коморбидность** может быть связана с единой причиной или едиными механизмами патогенеза этих состояний, но иногда объясняется сходством их клинических проявлений, которое не позволяет чётко дифференцировать их друг от друга. Пример - атеросклероз и АГ

# 12 ТЕЗИСОВ КОМОРБИДНОСТИ

(Ф.И. Белялов, Иркутск, 22 мая 2009)

- 1. Встречается часто, особенно у пожилых
- 2. Неоднородна (случайная, причинная, осложненная, неуточненная)
- 3. ↑ тяжесть состояния и ухудшает прогноз
- 4. Следует учитывать при диагностике болезней
- 5. При коморбидных заболеваниях следует уточнить лечение
- 6. Лечение нескольких болезней требует учета сочетаемости препаратов

# 12 ТЕЗИСОВ КОМОРБИДНОСТИ

(Ф.И. Белялов, Иркутск, 22 мая 2009)

- 7. Коморбидные болезни ↑ затраты ресурсов
- 8. Коморбидность ↑ риск побочных эффектов ЛС
- 9. Коморбидные болезни ↓ приверженность к лечению
- 10. Необходимо расширять исследования коморбидности
- 11. Важна оптимальная стратегия ведения коморбидных болезней (последовательная, параллельная)
- 12. В рекомендации целесообразно включать разделы коморбидности (рекомендации ориентированные на болезнь, на врача и на пациента)

- **Врач:**
- Сочетание нескольких нозологических форм
- Необходимость применения различных стандартов и рекомендаций в конкретном клиническом случае
- Высокий риск лекарственного взаимодействия и как следствие риск НЛР

- **Пациент:**
- Необходимость приема нескольких лекарственных препаратов
- Отсутствие комплаентности

Что сделать, чтобы оптимизировать фармакотерапию?

# Жалобы

- Пациентка О., 57 лет, жительница Екатеринбурга, обратился на прием к терапевту с жалобами на слабость, повышенную утомляемость, периодически головные боли диффузного характера, периодическое повышение АД до 160/100 мм рт ст



# Анамнез заболевания

- Считает себя больной с 45 лет, когда впервые стала отмечать повышение АД, лечения не получала
- В 55 лет появилась одышка при подъеме по лестнице, назначен гипотиазид 12,5 мг утром + эналаприл 10 мг 2 раза в день, снята ЭКГ: синусовый ритм 77 в минуту. Диффузные изменения в миокарде
- Целевые цифры АД не достигнуты, подъемы АД до 150/95 мм рт ст

# Анамнез жизни

- Менструации с 12 лет, установились сразу, менопауза в 48 лет, роды 2, мед.абортов 2
- Мать пациентки перенесла инсульт в 63 года
- Пациентка не курит, алкоголь употребляет изредка
- Образование высшее, работает инженером

# Данные физикального исследования

- Состояние удовлетворительное.  
Вес 84 кг, рост 1,56 м (ИМТ 34,5 кг/м<sup>2</sup>), ОТ 102 см
- Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски.
- Отеков нет
- Дыхание везикулярное, хрипов нет.
- Границы сердца: правая по правому краю грудины, левая в V межреберье по левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца ритмичные, различной звучности, ЧСС 84 в минуту, АД 150/100 мм.рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Физиологические отправления в норме.

## Данные лабораторного и инструментального исследования

- ОХС 7,6 ммоль/л, ЛПВП 0,97 ммоль/л, ЛПНП 4,8 ммоль/л, триглицериды 4,2 ммоль/л
- Глюкоза натощак 5,8 ммоль/л
- Креатинин 121 мкмоль/л (КФ 42,6)
- МАУ 150 мг/сутки
- На ЭКГ: синусовый ритм 85 в минуту, гипертрофия левого желудочка, единичные желудочковые экстрасистолы

# Диагноз

- Гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, риск 3. Желудочковая экстрасистолия.
- Атерогенная дислипопроотеидемия II Б типа
- Ожирение 2 степени.

Как модифицировать терапию АГ?

# Возможные решения

- Увеличить дозу эналаприла
- Заменить эналаприл блокатором рецептора ангиотензина II
- Назначить  $\beta$ -адреноблокатор
- Назначить антагонист кальция

## **Фазы клинических исследований**

### **Отчет по исследованиям препарата Кардосал®**

<b>Фаза</b>	<b>Описание</b>	<b>Изучен ли Кардосал®</b>
<b>I</b>	Обычно участвуют от 20 до 100 здоровых добровольцев, исследуются абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция, форма применения и безопасный уровень дозирования, обычно длится от нескольких недель до 1 года	<b>Да</b>
<b>II</b>	Участвуют 100-500 человек. Проводятся на гомогенной популяции пациентов, отобранной по жестким критериям, с заболеванием для лечения которого исследуется препарат. Важная цель этих исследований — определить уровень дозирования и схему приема препарата для исследований фазы III	<b>Да</b>
<b>III</b>	Рандомизированные сравнительные контролируемые мультицентровые исследования с участием большой популяции пациентов (300-3 000 или больше, в зависимости от заболевания). На основании их результатов принимается решение о РЕГИСТРАЦИИ препарата	<b>Да</b>



## Фазы клинических исследований

### Отчет по исследованиям препарата Кардосал®

Фаза	Описание	Изучен ли Кардосал®
IV	Проводятся после регистрации препарата в соответствии с утвержденными показаниями. Цели: расширение показаний, приобретение опыта применения врачами	Да
V	Пострегистрационный надзор. Сбор и анализ сообщений о побочных эффектах, подготовка отчетов о безопасности у десятков тысяч больных, анализ влияния на смертность/выживаемость	Да
Мета-анализ	Позволяет объединять результаты ряда исследований и определять, не выявляются ли в них важные тенденции. Это мощная процедура, она помогает исследователю работать с большим числом исследований по определенной проблеме, выполненных разными исследователями, иногда с противоречивыми результатами. <u>Наличие мета-анализа - вершина изученности препарата</u>	Да

<b>№</b>	<b>МНН</b>	<b>Торговое название</b>	<b>Оригинал/ Генерик</b>	<b>Производитель</b>
<b>1</b>	<b>Лозартан</b>	<b>Козаар</b>	<b>оригинал</b>	<b>MSD</b>
		Лозап	генерик	Zentiva/Sanofi-Aventis
		Лориста	генерик	KRKA
		Вазотенз	генерик	Actavis
		Презартан	генерик	IPCA
		Блоктран	генерик	Фармстандарт
		Лозарел	генерик	LEK
<b>2</b>	<b>Валсартан</b>	<b>Диован</b>	<b>оригинал</b>	<b>Novartis</b>
		Валз	генерик	Actavis
		Вальсакор	генерик	KRKA
		Нортиван	генерик	GR
<b>3</b>	<b>Кандесартан</b>	<b>Атаканд</b>	<b>оригинал</b>	<b>AstraZeneca</b>
<b>4</b>	<b>Ирбесартан</b>	<b>Апровель</b>	<b>оригинал</b>	<b>Sanofi-Aventis Group</b>
<b>5</b>	<b>Эпросартан</b>	<b>Теветен</b>	<b>оригинал</b>	<b>Solvay Pharma</b>
<b>6</b>	<b>Телмисартан</b>	<b>Микардис</b>	<b>оригинал</b>	<b>Boehringer Ingelheim</b>
<b>7</b>	<b>Олмесартан</b>	<b>Кардосал</b>	<b>оригинал</b>	<b>Berlin-Chemie</b>

**Кардосал® (олмесартан) имеет оптимальные характеристики:**

**Параметры фармакокинетики (судьба лекарства в организме)**

- Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) - 10-15 ч
- Отсутствие влияния одновременного приема пищи
- Сбалансированные пути выведения – ЖКТ/почки (60/40%)
- Отсутствие кумуляции – безопасность применения у пожилых

**Свойства фармакодинамики (механизм действия и клинические эффекты)**

- Уникальный механизм действия – взаимодействие с 4 участками рецептора АТ-II
- Скорость наступления устойчивого гипотензивного эффекта – в первые 2 нед
- Сохранение гипотензивного эффекта в последние 4-2 часа суток (раннее утро)
- Отличная переносимость

**Исследователи обратили внимание на то, что Кардосал® эффективнее других БРА предотвращает подъемы АД в ранние утренние часы.**

**В чем причина столь высокой эффективности олмесартана?**

**Кардосал® «закрывает» уязвимые утренние часы у пациентов с АГ благодаря наличию оптимальной фармакокинетики – период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 10-15 часов**

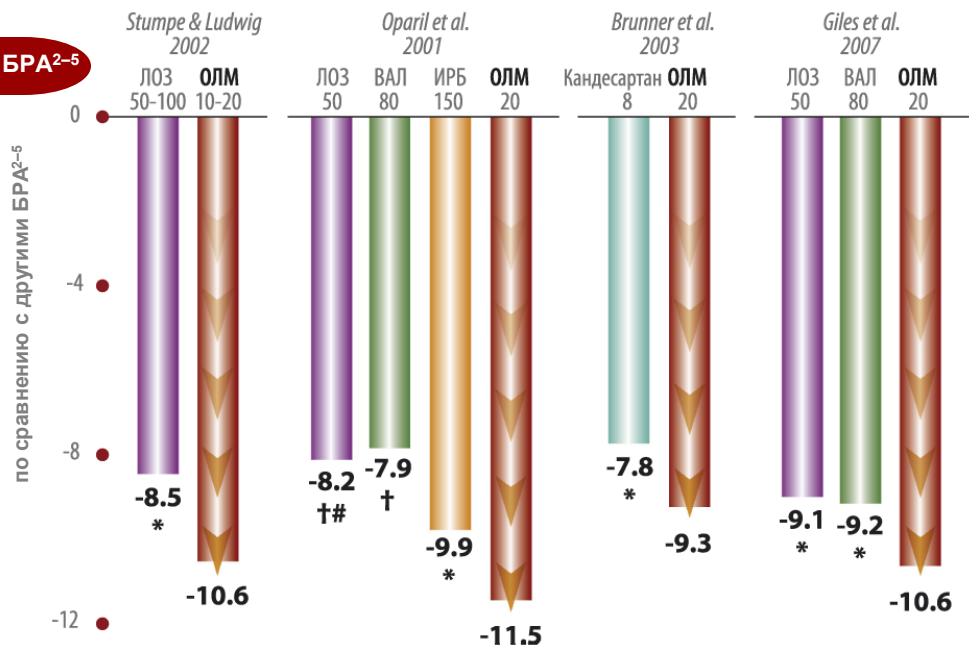
<b>№</b>	<b>МНН</b>	<b><math>T_{1/2}</math></b>	<b>Комментарий</b>
<b>1</b>	<b>Лозартан</b>	1,5-2 ч лозартан, 6-9 ч акт.метаболит	<b>Недостаточный <math>T_{1/2}</math></b>
<b>2</b>	<b>Валсартан</b>	<b>9 ч</b>	<b>Недостаточный <math>T_{1/2}</math></b>
<b>3</b>	<b>Кандесартан</b>	<b>9 ч</b>	<b>Недостаточный <math>T_{1/2}</math></b>
<b>4</b>	<b>Ирбесартан</b>	<b>11-15 ч</b>	<b>Оптимальный <math>T_{1/2}</math></b>
<b>5</b>	<b>Эпросартан</b>	<b>5-9 ч</b>	<b>Недостаточный <math>T_{1/2}</math></b>
<b>6</b>	<b>Телмисартан</b>	<b>Более 20 ч</b>	<b>Избыточный <math>T_{1/2}</math></b> плохая «управляемость» терапии
<b>7</b>	<b>Олмесартан</b>	<b>10-15 ч</b>	<b>Оптимальный <math>T_{1/2}</math></b>

**В результате проведения всех фаз клинических испытаний, в том числе и мета-анализов, было обнаружено, что Кардосал<sup>®</sup> (олмесартан) обладает максимально выраженной антигипертензивной активностью в сравнении с другими БРА**



## ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ ДИАСТОЛИЧЕСКОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ<sup>1</sup>

по сравнению с другими БРА<sup>2-5</sup>



**Снижение ДАД в опубликованных Рандомизированных Исследованиях олмесартана в сравнении с другими БРА<sup>2-5</sup>**

\*p < 0.05 vs Олмесартан; † p < 0.0001 vs. Олмесартан  
# p = 0.0002 vs Олмесартан

ОЛМ: Олмесартан; ЛОЗ: Лозартан; ВАЛ: Валсартан; ИРБ: Ирбесартан; КАН: Кандесартан

**Олмесартан обладает более выраженным антигипертензивным действием по сравнению с лозартаном, валсартаном, ирбесартаном и кандесартаном<sup>1</sup>**

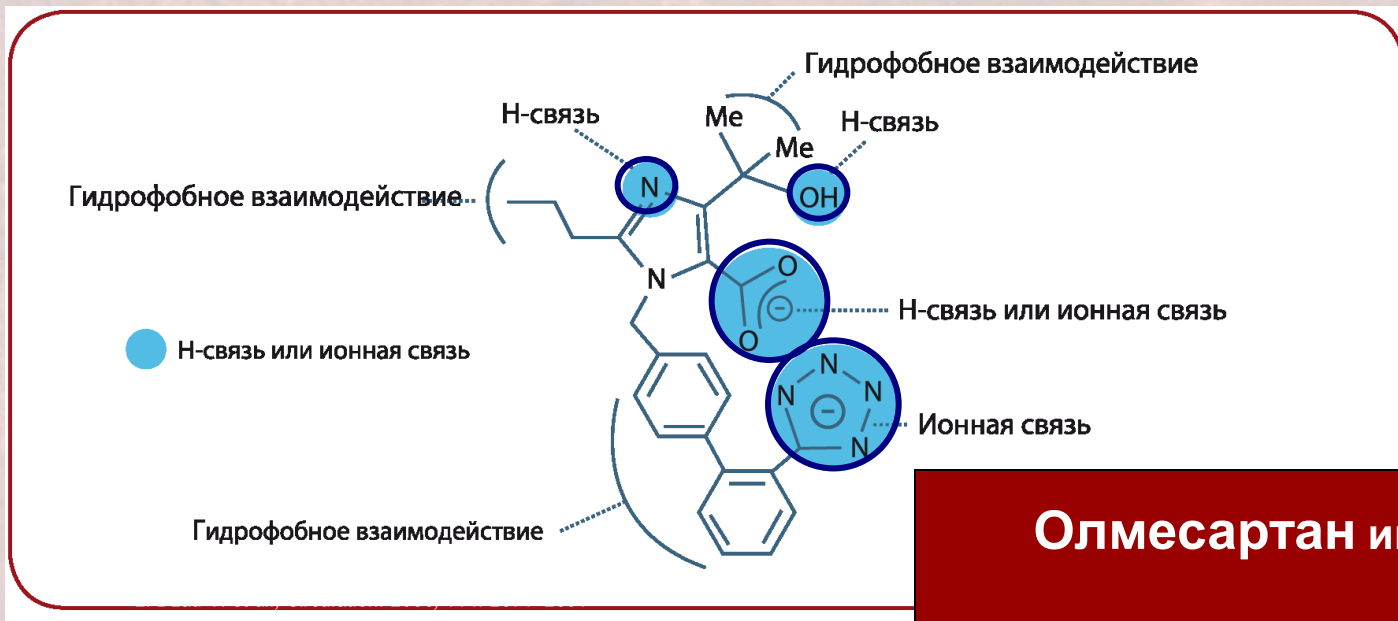
Олмесартан обладает более выраженным антигипертензивным действием по сравнению с лозартаном, валсартаном ирбесартаном и кандесартаном<sup>1</sup>



1. Zannad F., Fay R.; *Fundam Clin Pharmacol* 2007. 21 (2): 181–90; 2. Stumpe K. O., Ludwig M.; *J Human Hypertens* 2002. 16: S24–S28  
3. Oparil S., Williams D., Chrysant S. G., Marbury T. C., Neutel J.; *J Clin Hypertens* 2001. 3: 283–291  
4. Brunner H. R., Stumpe K. O., Januszewicz A.; *Clin Drug Invest* 2003. 23: 419–430; 5. Giles T. D. et al.; *J Clin Hypertens* 2007; 9: 187–95



**ИМЕЕТ УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ СВЯЗЫВАНИЯ С AT<sub>1</sub>-РЕЦЕПТОРАМИ**  
– более прочная связь за счет наличия 4-х мест связывания



**Олмесартан имеет**  
**4 места связывания**  
**с AT<sub>1</sub>-рецептором**



**Отсутствие влияния одновременного приема пищи**  
**Сбалансированные пути выведения – ЖКТ/почки (60/40%)**  
**Отсутствие кумуляции – безопасность применения у пожилых**

№	МНН	Влияние пищи	Соотношение путей выведения - ЖКТ/почки (%)	Кумуляция/ безопасность у пожилых
1	Лозартан	Нет	60/40	Не кумулирует, безопасен
2	Валсартан	Да, на 50% снижает Стах	70/30	Кумулирует, Стах возрастает на 35% у пожил.
3	Кандесартан	Нет	70/30	Кумулирует, Стах возрастает на 50% у пожил.
4	Ирбесартан	Нет	80/20	
5	Эпросартан	Да, на 25% снижает Стах	90/10	Кумулирует, Стах возрастает на 100% у пожил.
6	Телмисартан	Да, на 19% снижает Стах	98/2 Опасен для пациентов с патологией печени – не более 40 мг в сутки!	Не кумулирует, безопасен
7	Олмесартан	Нет	60/40	Не кумулирует, безопасен

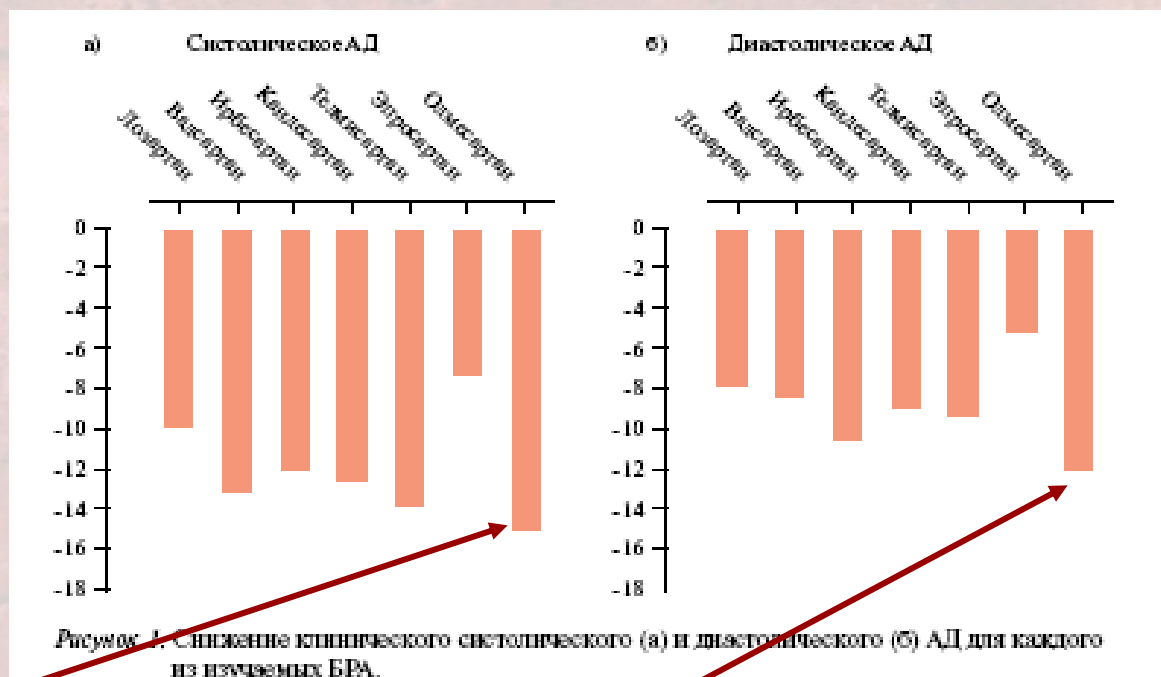
**Скорость наступления устойчивого гипотензивного эффекта – в первые 2 нед**  
**Отличная переносимость**

№	МНН	Скорость наступления устойчивого гипотензивного эффекта	Особенно заметные характеристики
1	Лозартан	3-6 недель	Хорошо изучен при АГ, снижает риск инсульта, нефропротектор, имеет недостаточную продолжительность действия
2	Валсартан	2-4 недели	Хорошо изучен при АГ, ХСН, после ОИМ. Часто вызывает вирусные инфекции и постуральную гипотензию
3	Кандесартан	2-4 недели	Исследован, в основном, при ХСН. Не снижает риск ОИМ и инсультов
4	Ирбесартан	4-6 недель	Нефропротективные свойства <u>доказаны лишь для комбинированной терапии</u> с другими препаратами
5	Эпросартан	2-3 недели	Имеет самую низкую биодоступность – 13%
6	Телмисартан	4-8 недель	Описаны случаи <u>сепсиса с летальным исходом</u> . Длительность действия >48 ч
7	<u>Олмесартан</u>	<u>2 недели</u>	Исследован <u>на всем протяжении</u> кардиоренального континуума

**Данные крупнейшего метаанализа  
35 клинических исследований, изучавших  
эффекты БРА и других лекарственных  
средств на показатели амбулаторного  
клинического мониторинга АД  
(11 078 пациентов с АГ)**

*Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R, et al.  
Journal of Hypertension 2007; 25; 1327-1336*

**Олмесартан оказался наиболее эффективным антигипертензивным препаратом в сравнении с лозартаном, валсартаном, ирбесартаном, кандесартаном, телмисартаном и эпросартаном**



**Олмесартан**

**Олмесартан**

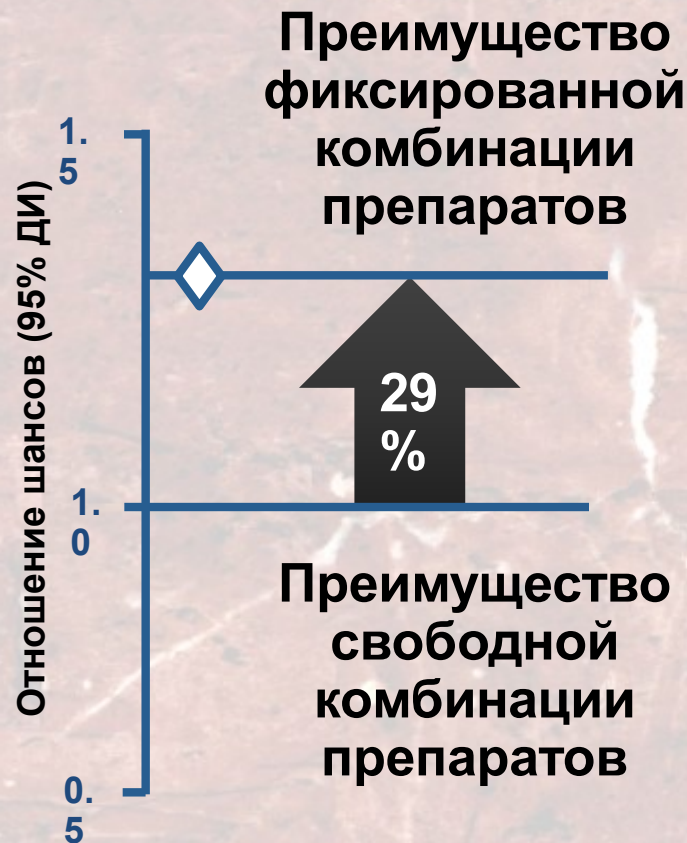
# Комбинированная терапия

**"Применение фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов в одной таблетке может быть рекомендовано, так как уменьшает количество принимаемых препаратов и улучшает приверженность к лечению"**

Класс	Уровень
IIb	B

# Комбинированная терапия

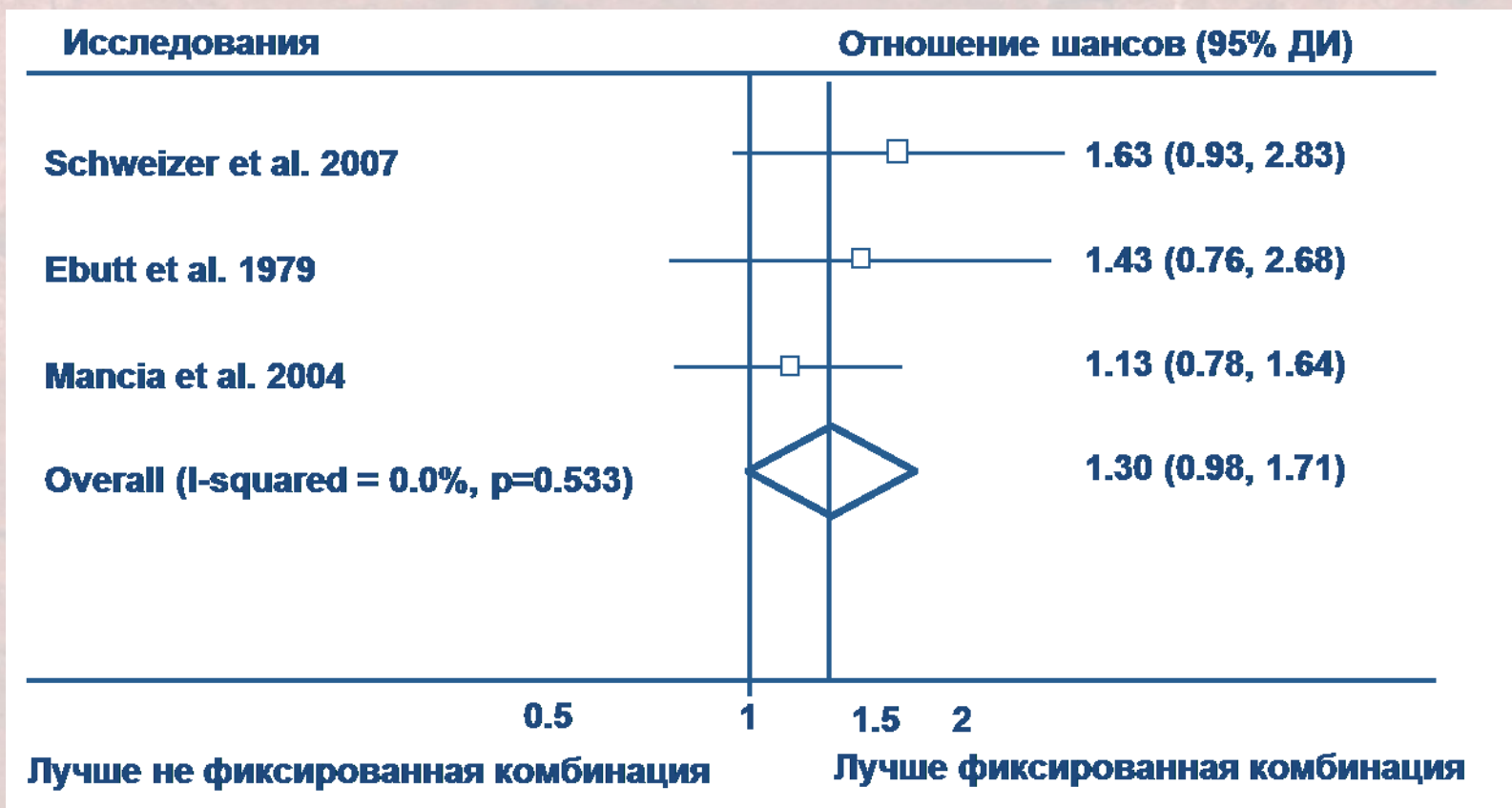
Использование фиксированной комбинации препаратов ассоциируется с увеличением приверженности на **29%** в сравнение с применением тех же препаратов в свободной комбинации



# Сравнение эффективности увеличения дозы препарата и добавления дополнительного препарата



# Нормализация АД



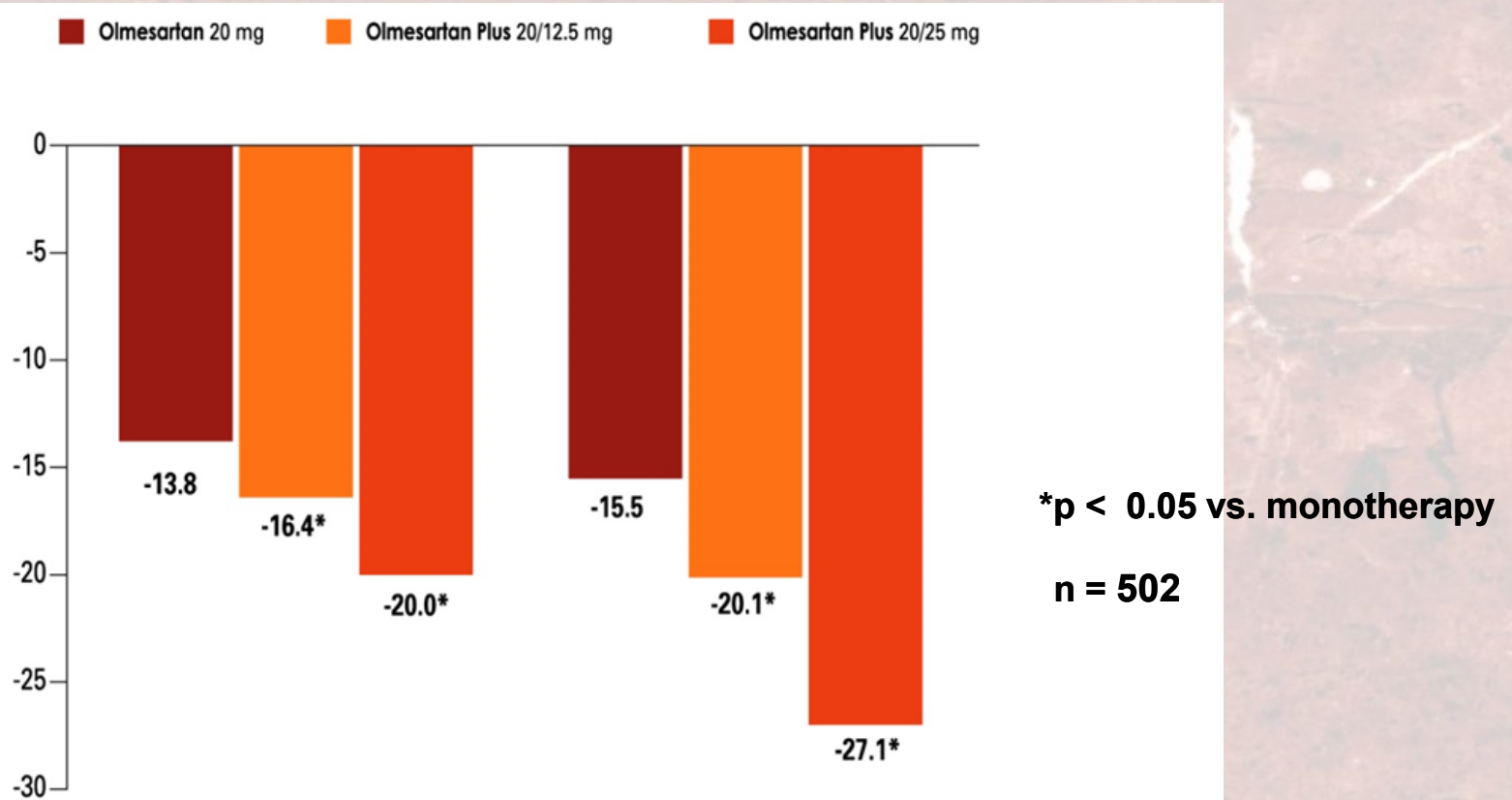
Использование фиксированных комбинаций препаратов увеличивает вероятность достижения целевых цифр АД на ~30%



# Кардосал Плюс vs. Монотерапия

Кардосал Плюс показывает более высокую антигипертензивную эффективность по сравнению с монотерапией

## Влияние на снижение АД



# Кардосал Плюс vs. Монотерапия

Достижение целевого АД

**Процент респондеров после 8 недель терапии**

**Olmesartan  
20 mg**

**68.3%**

**Olmesartan Plus  
20/12.5 mg**

**78.6%**

**Olmesartan Plus  
20/25 mg**

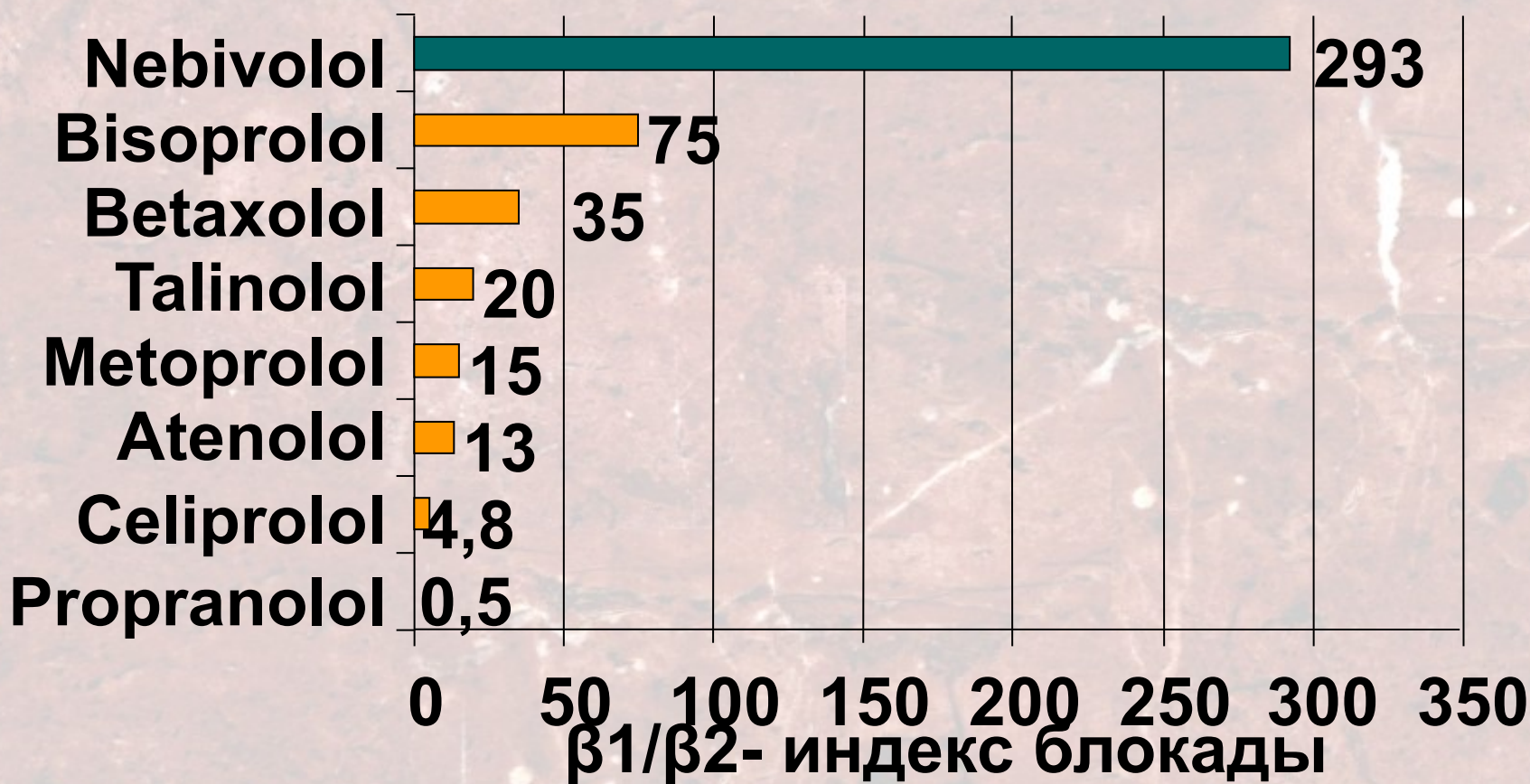
**89.1%**

\* DBP < 90 mmHg or DBP decrease from baseline > 10 mmHg

Chrysant S.G. et al.: Am J Hypertens, 17: 252-259; 2004

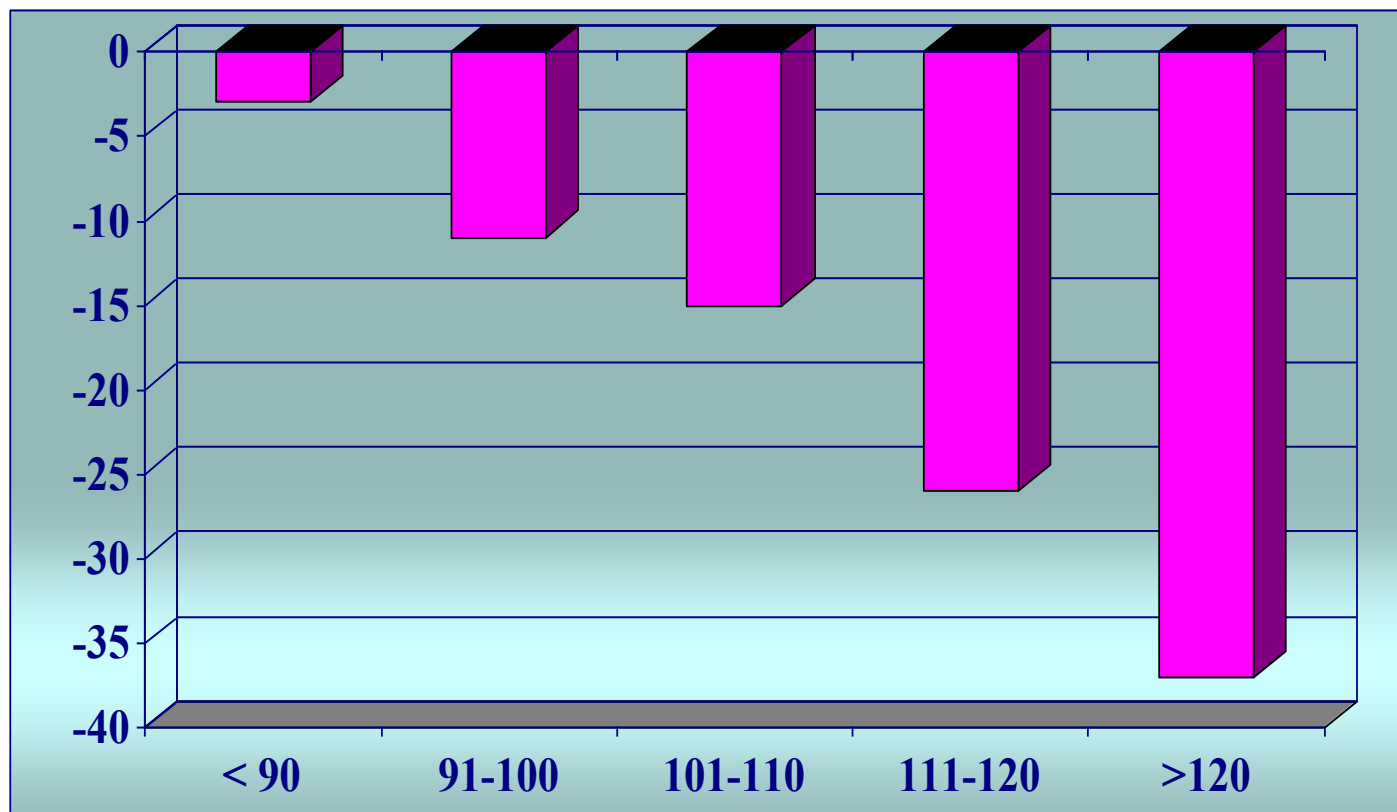
Показан ли пациентке  
 $\beta$ -адреноблокатор?

# Сравнение кардиоселективности современных $\beta$ -блокаторов



# Небиволол: «физиологическое снижение» АД

♦ ДАД

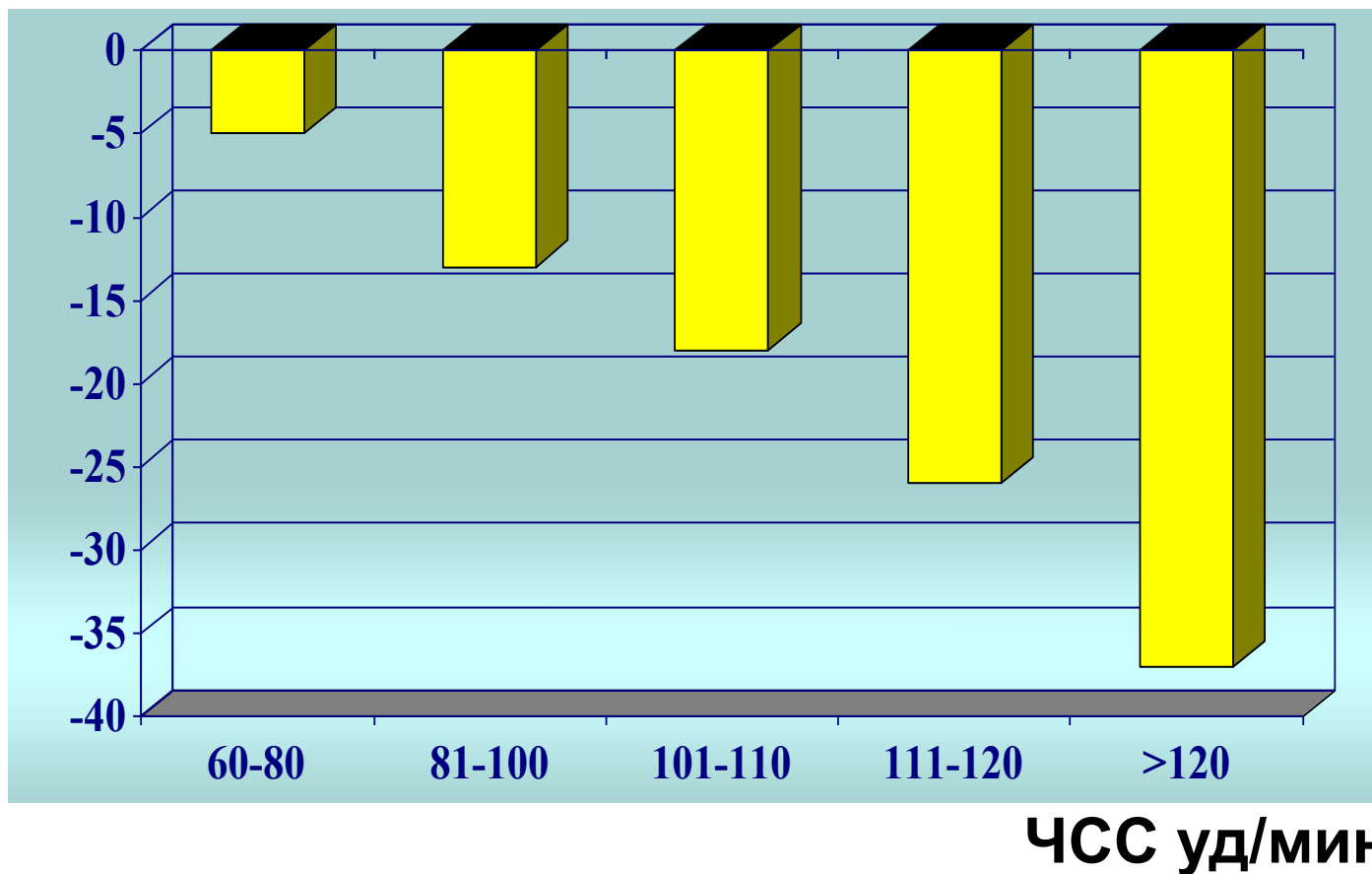


ДАД мм рт.ст.



# Небиволол: «физиологическое снижение» ЧСС

♦ ЧСС



# Применение небилета

- *Небилет*<sup>®</sup> (небиволол)  
суперселективный  $\beta$  - блокатор  
с вазодилатирующими свойствами,  
модулятор синтеза оксида азота  
5-10 мг 1 раз в день
- У пожилых пациентов, при гипертензии  
1 степени стартовая доза  
2,5 мг 1 раз в день

**Как модифицировать  
гиполипидемическую  
терапию?**



# Селективные ингибиторы абсорбции холестерина. Эзетимиб

- ↓ абсорбцию ХС в кишечнике
- Доза 10 мг
- Применяется вместе со статинами, совместное применение не вызывает клинически значимых фармакокинетических изменений

# СТАТИН + ЭЗЕТИМИБ

Это **КОМБИНИРОВАННАЯ** терапия



# Двойное ингибирование ХС ЛПНП

Ингибирование  
абсорбции ХС  
Эзитимиб - моно

Ингибирование  
синтеза ХС  
Статин - моно

Двойное  
ингибирование  
Статин + эзитимиб

**СИНТЕЗ**

**абсорбция**

80%

21%

-50%

-38%

-22%

-25%

абсорбция

синтез

Синтез

абсорбция

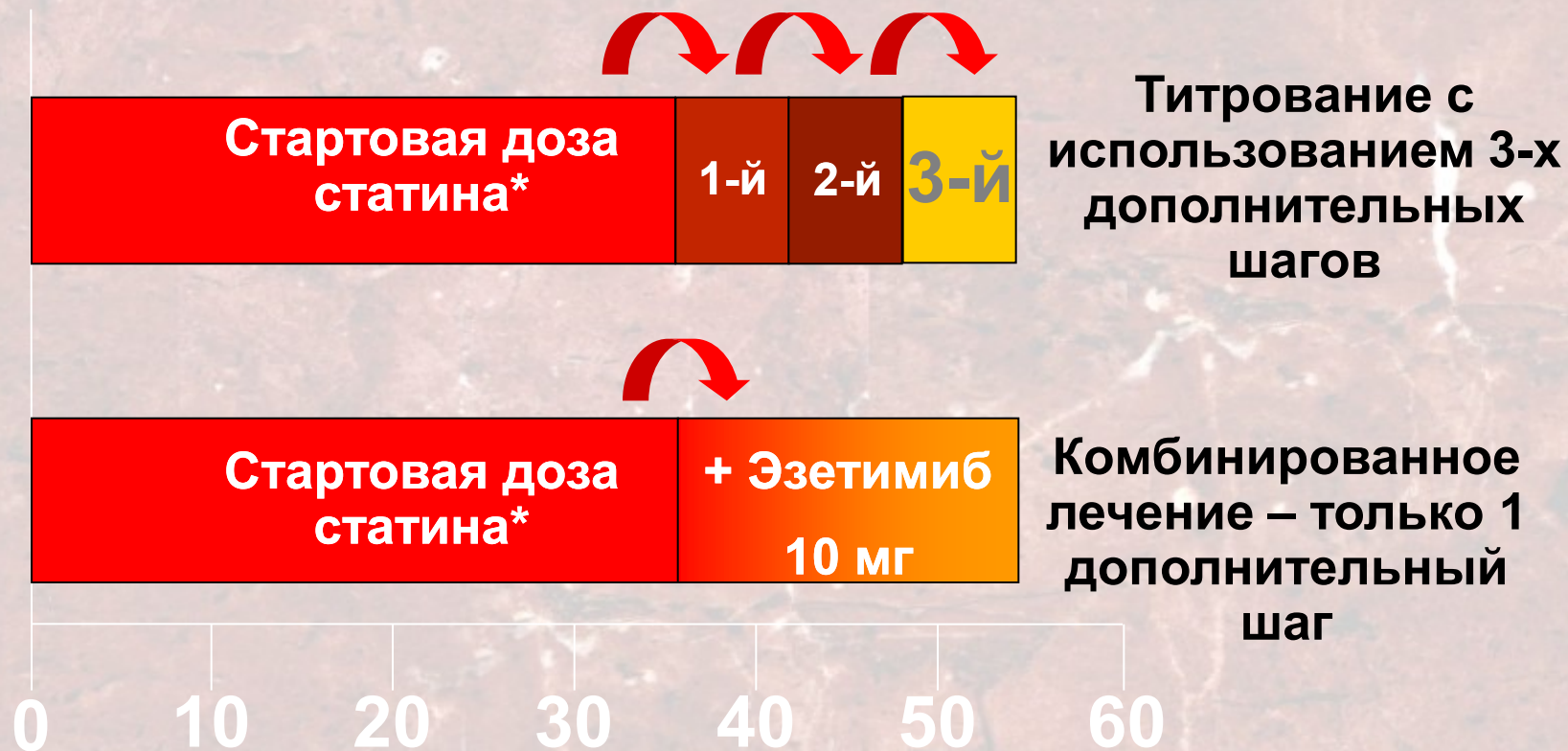
ХС ЛПНП ↓ 15 – 20%

↓ 25-45%

↓ 45 – 65%

# Обоснование для комбинированной терапии Эзетимиб + Статин

**% Снижения уровня ХС-ЛПНП**



\* Стартовая доза статина = например, симвастатин 20 мг или аторвастатин 10 мг

Adapted from Stein E Eur Heart J Suppl 2001;3(suppl E):E11-E16.

# Эзетимиб и Симвастатин у пациентов с СД (исследование ESD)

- 108 пациентов с СД 2 типа с ХС ЛПНП > 3,47ммоль/л, несмотря на лечение симва 40 мг/сутки
- Рандомизация на эзетимиб 10 мг или плацебо в течение 2 месяцев

## ХС-ЛПНП

 в группе эзетимиба

- 30.9%

$p < 0.0001$

в группе плацебо

- статистически нд

## Цель<sup>1</sup>

# IMPROVE-IT: обзор исследования

- Оценить клинические преимущества в отношении развития сердечно-сосудистых событий при лечении эзетимибом/симвастатином 10/40 мг, по сравнению с симвастатином 40 мг, у пациентов с ОКС (ИМСП ST, ИМБП ST, НС)<sup>a</sup>

## Популяция пациентов

- 18141 пациентов со стабилизированным острым коронарным синдромом в течение 10 дней после поступления в стационар<sup>1,2</sup>
  - ХС ЛПНП 50–125 мг/дл (или 50–100 мг/дл при лечении статином до включения в исследование)<sup>1</sup>
  - Медиана целевого уровня ХС ЛПНП: 66 мг/дл в группе симвастатина 40 мг и 52 мг/дл в группе эзетимиба/симвастатина 10/40 мг<sup>3</sup>

## Первичная конечная точка<sup>1</sup>

- Время до развития первого события: сердечно-сосудистой смерти, серьезных коронарных событий (нефатального ИМ, зарегистрированной НС, требующей госпитализации, реваскуляризации коронарных артерий с ЧКВ или АКШ в течение  $\geq 30$  дней после рандомизации) или нефатальный инсульт
- **Завершение исследования<sup>2</sup>**
- Сентябрь 2014 г.

<sup>a</sup> Симвастатин можно было титровать до 80 мг в обеих группах, если уровень ХС ЛПНП был  $>79$  мг/дл<sup>1</sup>; титрация прекращалась в июне 2011 г., согласно протоколу исследования.<sup>2</sup>

IMPROVE-IT = Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (международное исследование эффективности виторина); ОКС – острый коронарный синдром; ИМСП ST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМБП ST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; НС – нестабильная стенокардия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аортокоронарное шунтирование.

1. Cannon CP et al. *Am Heart J.* 2008;156:826–832. 2. NIH Clinical Trials Web site. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00202878>. 3. Califf RM et al. *N Eng J Med.* 2009;361:712–717.

**«Медицина — это тоже искусство — искусство применять на практике выводы чужих исследований»  
Мигель де Унамуно (испанский философ)**

